POLITECNICO DI MILANO

FACOLTÀ DI INGEGNERIA DEI SISTEMI

CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

PROGETTAZIONE E STUDIO DI FATTIBILITÀ DI UNA NUOVA PROTESI DI GINOCCHIO

RELATORE: PROF. TOMASO VILLA

CORRELATORE: ING. CARLO MIGLIETTA

TESI DI LAUREA SPECIALISTICA DI:

GIANLUCA FORLANI

MATRICOLA: 740078

ANNO ACCADEMICO 2010 – 2011

A Paola e Giovanni

"Non siamo quelli che, con tutto quello che siamo stati, spariamo dalla vita degli altri. Non siamo questi noi."

(A.G.)

Indice

CONCLUSIONI

APPENDICE

Indice delle figure

Indice delle tabelle

Sommario

1. Introduzione

La progettazione di una nuova protesi di ginocchio è un processo complesso caratterizzato dalla fusione di vincoli funzionali e tecnologici, infatti, deve soddisfare i requisiti funzionali di un ginocchio naturale e allo stesso tempo deve resistere alle sollecitazioni meccaniche, interfacciarsi con l'ambiente biologico e garantire una certa affidabilità nel tempo. Inoltre, non va dimenticato il vincolo economico del progetto in quanto è necessario che il dispositivo abbia un prezzo di vendita competitivo con gli altri dispositivi già presenti sul mercato.
L'obiettivo di questo lavoro consiste nel seguire le fasi di progettazione di una nuova protesi totale di ginocchio: dalla stesura delle specifiche di progetto alla creazione della documentazione necessaria per immettere il dispositivo sul mercato passando per una analisi economica atta a determinare la fattibilità del progetto.

2. Materiali e metodi

Nella prima fase sono state valutate le caratteristiche delle protesi di ginocchio disponibili sul mercato, analizzando questi dispositivi avvalendosi dei registri di artroplastica e dei report delle cause di fallimento presenti nel database MAUDE. Successivamente una ricerca bibliografica dei più recenti articoli scientifici in materia di protesi di ginocchio ha fornito un supporto scientifico alle scelte progettuali che hanno portato alla stesura delle specifiche di progetto.
La seconda fase è stata la realizzazione dei disegni dei vari componenti. Per questa fase si è optato per un approccio di Reverse Engineering ricostruendo la geometria del componente femorale di una protesi già disponibile sul mercato.
Una volta creati i disegni si è pianificato il processo produttivo tenendo conto sia delle lavorazioni meccaniche e delle finiture superficiali necessarie

all'ottimizzazione della compatibilità biomeccanica del dispositivo sia agli aspetti economici e di gestione mediante uno studio di fattibilità.

Nell'ultima fase di progettazione sono state analizzate le norme vigenti per soddisfare i requisiti essenziali e rendere il dispositivo commercializzabile. È stata quindi condotta un'analisi dei rischi seguendo la norma ISO 14971, seguita da un calcolo del rischio residuo, per comprendere quali siano le misure più opportune da adottare per portare ad un livello accettabile i rischi che non possono essere eliminati.

3. Risultati e discussione

La maggior parte dei produttori presenta i dispositivi in un'ottica commerciale senza proporre analisi quantitative o comparative con gli altri dispositivi in commercio, tuttavia l'analisi di mercato è risultata utile per comprendere le esigenze del mercato e dei suoi fruitori. Nei registri di artroplastica e nei report del MAUDE sono state rilevate informazioni circa il numero e le cause di impianto e fallimento, le correlazioni tra cause di impianto, tipologia di paziente e prestazioni delle protesi, i risultati di follow up a breve e medio termine e talvolta anche di ulteriori indicatori specifici di carattere economico, gestionale e amministrativo relativi alle strutture ospedaliere, ed è emerso che tra i primi dispositivi più impiantati nelle diverse nazioni, ci sono sempre i medesimi modelli. Questo anche perché più alto è il numero di interventi effettuati dal chirurgo e dall'ospedale, migliori sono gli esiti e minore la probabilità di complicanze.

Alla luce delle analisi svolte, ed in particolare della ricerca bibliografica, è chiaro che l'usura dell'inserto, unitamente a tutte le conseguenze che comporta, è la causa principale del fallimento di un dispositivo. È stato quindi deciso di progettare una protesi di ginocchio totale che riassuma i punti di forza dei modelli già esistenti, prestando particolare attenzione ai materiali, ma soprattutto alla geometria dei componenti. Entrando nel dettaglio, per quanto concerne i materiali, il CoCrMo è stato preferito al Ti6Al4V per le migliori proprietà meccaniche sia per il componente tibiale sia per quello femorale. La geometria dei condili è stata scelta a raggio multiplo con l'obiettivo di ottenere una cinematica più simile all'articolazione naturale. Invece la discriminazione tra inserto fisso o mobile e

fissaggio cementato o non cementato non è stata così semplice in quanto tra gli articoli vagliati non è emersa una netta superiorità di una tipologia rispetto all'altra. È stato quindi scelto di progettare una protesi ad inserto fisso, utilizzando un fissaggio non cementato per il componente femorale e un fissaggio cementato per il componente tibiale.

Il processo produttivo in sé, non presenta alcuna caratteristica di innovazione, in quanto le modalità di formatura, le lavorazioni meccaniche e le finiture superficiali scelte, sono le stesse utilizzate per la maggior parte dei dispositivi presenti in commercio. I dati raccolti per l'analisi economica, le stime di produzione e di vendita sono relativi ad un impresa medio – piccola operante a livello nazionale, o al più, europeo che quindi deve rivolgersi a fornitori esterni per approvvigionamento delle materie prime, fusione dei pezzi, lavorazioni meccaniche, finiture superficiali, confezionamento e sterilizzazione. I risultati ottenuti mediante l'ottimizzazione dei costi, agendo sulla dimensione del lotto di produzione, che influenza i costi di produzione e di magazzino, e sul numero dei clienti, che incide nella gestione dello strumentario, sono in linea con quelli effettivamente affrontati da un'azienda della tipologia ipotizzata. Questo rende quindi fattibile la produzione della protesi a costi comparabili con le aziende concorrenti già presenti sul mercato.

Alla luce dell'analisi dei rischi è emersa la necessità di fornire insieme al dispositivo anche tutte le informazioni necessarie per garantirne un utilizzo appropriato e sicuro, tenendo conto della formazione e delle conoscenze degli utilizzatori. A questo proposito si è entrati nel merito delle sezioni dell'Allegato I della direttiva 2007/47/CE inerenti all'etichettatura e alle istruzioni per l'uso, con l'obiettivo di redigere una corretta documentazione a corredo del dispositivo.

4. Conclusioni

Le varie fasi hanno toccato gli aspetti più diversificati del processo progettuale creando la necessità di alternare una visione globale ad una più puntuale e settoriale del progetto. Infatti in un processo di sviluppo di un nuovo prodotto si ha la necessità di interfacciare fasi di tipo intellettuale, con altre di tipo organizzativo piuttosto che tecnico. Questa caratteristica è rispecchiata, ad esempio, nella scelta

dei processi produttivi e nell'ottimizzazione dei costi, dove sia l'ambito economico sia quello tecnico trovano un punto di incontro. Comunque, questo lavoro non è esaustivo di tutte le fasi relative al progetto di una protesi di ginocchio, infatti, come apparso dall'analisi dei rischi, è necessario produrre una "serie zero" per l'esecuzione di test meccanici necessari per ottenere la conformità e quindi la possibilità di immettere il dispositivo sul mercato. Tuttavia prima di iniziare questo tipo di verifiche, sarebbe opportuno effettuare simulazioni dei test mediante analisi ad elementi finiti.

A b s t r a c t

1. Introduction

Knee prosthesis design is a complex process characterized by the interface of functional and technological constraints. An implant must satisfy the functional requirements of a natural knee joint and, at the same time, it has to withstand the mechanical stress, perform its function in a biological environment and ensure proper reliability. Since the device must be competitive on the market, there is also an economic constraint linked to the manufacturing and sale costs.

The purpose of this work is to follow the steps of designing new total knee prosthesis: from the project specifications to the creation of the necessary documentation to enter the device on the market, passing through an economic analysis for establish the feasibility of the project.

2. Materials and methods

In the first step, the characteristics of knee prosthesis available on the market have been evaluated using different registers of arthroplasty and the MAUDE reports about failure causes. Then, a literature review of the latest scientific studies about TKA (Total Knee Arthroplasty) has provided scientific support to the design choices led to project specifications.

During second step CAD drawings were created starting from a Reverse Engineering approach for reconstruct the femoral component geometry of a device already available in the market.

Once created the CAD drawings, the production process was planned considering both technical aspects such as machining and surface finishing and economic aspects by feasibility study.

In the last design step the regulation have been analyzed to meet the essential requirements and make the device commercially viable. Therefore a risk analysis was conducted in accordance with ISO 14971, followed by a risk calculation in

order to understand the way to lead the risks that can't be eliminated into an acceptable level.

3. Results and discussion

Most manufacturers propose their own devices in a commercial way avoiding quantitative or comparative investigations with other devices. However, a market analysis is helpful to understand the needs of the market and its users. In national arthroplasty registers and MAUDE's reports were detected information about the number and the causes of implant and failure, the correlation between causes of implants, type of patient and prosthesis performances, results of follow – up in the short and medium term and sometimes even more specific indicators related to economical and administrative aspects. Reports also showed that among the first implanted devices there are always the same models. That's why the higher the number of operation performed, the better outcomes and the lower the likelihood of complications.

According to the analysis carried out, and in particular the literature review, it is clear that bearing wear, with all its consequences, is the main cause of device failure. Consequently it was decided to design a total knee that include all the strength points of existing models, paying attention to materials and components geometry. With regards to materials CoCrMo was preferred to Ti6Al4V because of the best mechanical properties. Condyles geometry was chosen with varying radii in order to obtain a cinematic closer to natural joint. Instead, the selection between fixed or mobile bearing and cemented or uncemented fixation was not easy because any study shows a clear superiority of one type over the other. So, it was decided to design prosthesis with fixed bearing, cemented fixation for the tibial component and uncemented fixation for the femoral one.

The production process itself, does not have any characteristic of innovation, since the forming, the machining and surface finishing choices, are the same for most of the devices on the market. Data collected for the economic analysis, the estimations of production and sales, are related to small – medium firm operating at national level, or at most, in Europe. Then it must have outside vendors to supply raw materials, melting of pieces, machining, surface finishing, packaging

and sterilization. Results obtained from costs optimization, acting on the lot size, which influences production and warehouse costs, and the number of customers, which affects the management of the instruments, were consistent with those actually faced by a firm of type hypothesized. This then makes possible the production of prostheses at costs comparable with competitors already on the market.

Risk analysis has revealed the need to provide, with the device, all the necessary information to ensure safe and proper use, taking into account user training and knowledge. In this regard, sections of Annex I to 2007/47/EC related to the labeling and instruction for use were analyzed with the aim to draw up a proper documentation accompanying the device.

4. Conclusions

The various steps have reached the more different aspects of the design process, creating the need to toggle from a global mindset to one more inherent in a particular project area. In fact, developing new product you need to interface intellectual phases, with other organizational rather than technical. This feature is reflected, for instance, in the choice of production processes and costs optimization, where both economic and technical issues find a point of contact. By the way, this work is not exhaustive of all knee prosthesis design steps. As appeared from risk analysis, it is necessary to produce a "zero series" for the execution of mechanical tests needed to achieve conformity and therefore the possibility of placing the device on the market. However, before starting this type of assessment would be appropriate to carry out simulations using finite element analysis test.

Introduzione

Questo lavoro di tesi è stato svolto presso la 2B1 s.r.l. di Milano, da dicembre 2010 a settembre 2011, nell'ambito della progettazione e industrializzazione di una protesi di ginocchio.
L'obiettivo di questa esperienza in azienda consiste nel portare avanti le varie fasi di progettazione di una protesi di ginocchio: dall'analisi dei più recenti articoli scientifici in materia, alla ricerca dei dispositivi analoghi presenti sul mercato, dalla stesura delle specifiche di progetto, al disegno del dispositivo, dalla pianificazione del processo produttivo, all'analisi dei costi industriali. La descrizione di tutte le fasi compone questo lavoro, suddiviso in quattro parti, a loro volta ripartite in diversi capitoli nei quali si entra nel dettaglio di ogni fase del progetto.
Nella prima parte, composta da due capitoli, si propone una panoramica sulle protesi di ginocchio e si definiscono le specifiche di progetto. Nel capitolo 1 si fa un breve accenno alla anatomia del ginocchio e alla biomeccanica dell'articolazione, si descrivono le cause che portano all'impianto di una protesi di ginocchio e si presentano le caratteristiche generali delle diverse tipologie di protesi prestando attenzione alla compatibilità e ai principali meccanismi di fallimento. Di seguito nel capitolo 2 si valutano le caratteristiche delle protesi di ginocchio disponibili sul mercato, si propone poi un'analisi critica di questi dispositivi avvalendosi dei registri di artroplastica provenienti da differenti nazioni e, parallelamente, dei report relativi alle cause di fallimento presenti nel database MAUDE. Successivamente si propone una ricerca bibliografica dei più recenti articoli scientifici in materia di protesi di ginocchio atta a fornire un supporto oggettivo e scientifico alle scelte progettuali che caratterizzeranno il dispositivo da progettare. Sulla base dei dati raccolti, si arriva quindi alla stesura delle specifiche di progetto.
Il passo successivo alla stesura delle specifiche di progetto è la progettazione vera e propria del dispositivo. Per questa fase si è deciso un approccio di Reverse

Engineering di una protesi già presente sul mercato che abbia caratteristiche comparabili con quella che si è deciso di progettare. Quindi nel capitolo 3, dopo un'introduzione teorica sulle modalità di Reverse Engineering, sono illustrate le fasi che hanno portato alla realizzazione dei disegni CAD del dispositivo. Nel capitolo 4 si descrive il processo di produzione industriale dei componenti della protesi di ginocchio in esame, partendo dalla materia prima fino ad arrivare al prodotto finito. Gli stadi di questo processo toccano la formatura del materiale, le lavorazioni meccaniche, i trattamenti di superficie, il lavaggio, il confezionamento e la sterilizzazione dei componenti. Nel capitolo 5, che chiude la seconda parte relativa alla progettazione e alla pianificazione del processo produttivo, si presenta un'analisi e un'ottimizzazione dei costi del processo produttivo, della gestione del magazzino e dello strumentario, focalizzate a minimizzare i fattori che influenzano il costo di una protesi.

Nella terza parte, divisa in due capitoli, si mostrano gli elementi che compongono il fascicolo tecnico che andrà a corredare il prodotto. Il primo passo verso la creazione del fascicolo tecnico di un dispositivo è la verifica della conformità ai requisiti essenziali definiti nella direttiva sui dispositivi medici 2007/47/CE. Nell'introduzione del capitolo 6 si indicano le tipologie di requisiti che un dispositivo medico deve possedere seguite da una serie di considerazioni atte ad individuare la documentazione da elaborare per ottenere la conformità. Proseguendo, dopo una breve introduzione sull'analisi dei rischi, i paragrafi che compongono il capitolo, seguono lo schema indicato nella norma ISO 14971 (gestione dei rischi nei dispositivi medici): inizialmente si descrive il prodotto attraverso le risposte ad un questionario standard, poi si identificano i pericoli correlati all'uso del dispositivo, successivamente si illustra il metodo di calcolo del rischio e si svolge l'analisi vera e propria, ed infine si ricercano le soluzioni per ridurre il rischio residuo ad un livello accettabile. Per concludere la descrizione degli elementi del fascicolo tecnico, nel capitolo 7 si entra nel dettaglio delle norme vigenti in modo da redigere una documentazione conforme: inizialmente si descrivono i simboli in uso corrente nelle etichettature di dispositivi medici, proseguendo si analizzano punto per punto le istruzioni per l'uso di una protesi attualmente in commercio, ed infine per ridurre ulteriormente il rischio residuo

legato agli errori umani e di procedura, a completamento della documentazione "standard" si fornisce anche un esempio di tecnica chirurgica.
Nella quarta parte si espongono le conclusioni del progetto e gli eventuali sviluppi futuri, andando a valutare per ciascuna fase i punti di forza e le debolezze individuate.

Panoramica sulle protesi di ginocchio e specifiche di progetto

---

Capitolo 1
La protesi di ginocchio

1.1 Anatomia e biomeccanica del ginocchio [54, 85, 86]

Il ginocchio è costituito da tre compartimenti articolari che permettono movimenti in tutti i tre piani anatomici (frontale, sagittale e trasversale). In particolare questi compartimenti sono: il femoro – tibiale mediale e laterale e il femoro – rotuleo.
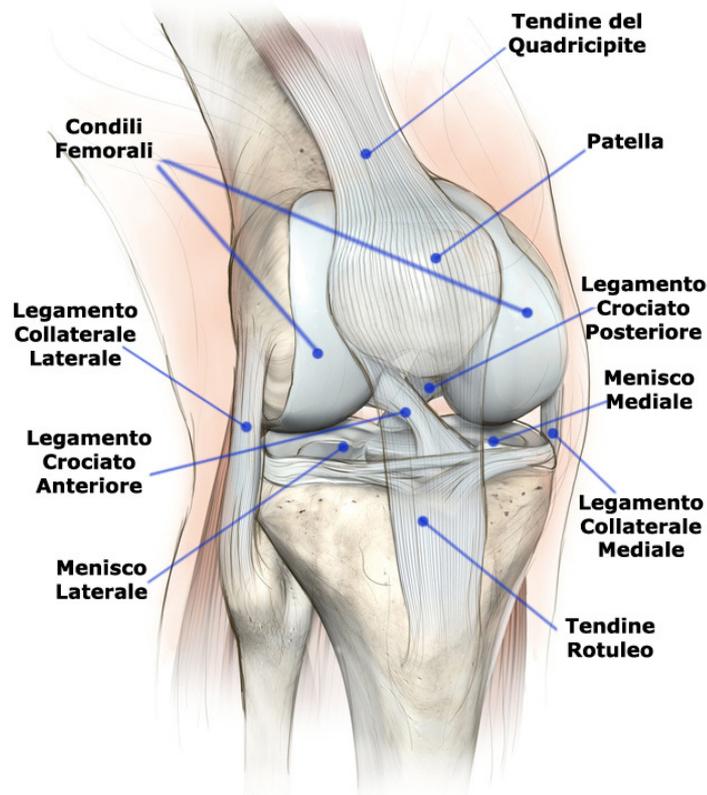
Fig. 1.1. Anatomia del ginocchio

I compartimenti femoro – tibiali sono composti da due articolazioni condilee parallele. Condilo mediale e laterale sono differenti per forma, dimensione e orientamento, il che permette al femore di ruotare medialmente rispetto alla tibia quando si raggiunge la massima estensione.

Alla periferia dei piatti tibiali si trovano due dischi di fibrocartilagine, chiamati menischi, la cui struttura è particolarmente adatta a sostenere e ridistribuire i carichi di compressione.

La stabilità articolare è garantita dai legamenti. I principali sono: legamenti collaterali (mediale e laterale) che controllano i movimenti laterali, e legamenti crociati (anteriore e posteriore) che limitano l'iperestensione e lo scivolamento dei condili femorali sui piatti tibiali durante la flesso – estensione.

Il compartimento femoro – rotuleo è costituito dalla rotula (o patella) imbrigliata nei condili femorali dal tendine rotuleo, vincolato a sua volta alla tibia. La funzione della rotula è di aumentare l'angolo d'inserzione del tendine rotuleo e quindi l'efficacia della tensione prodotta dal muscolo quadricipite durante l'estensione.

Il massimo range di movimento del ginocchio sano presenta circa 150° di flesso – estensione sul piano sagittale, 45° di rotazione esterna e 30° di rotazione interna sul piano trasversale, 5° di abduzione e 10° di adduzione su quello frontale.

Nella flesso – estensione il movimento dei condili femorali sui piatti tibiali è sia di rotolamento sia di scivolamento (*roll – back* del femore sulla tibia): partendo dalla massima estensione, i condili iniziano la fase di rotolamento alla quale si aggiunge quella di scivolamento che diventa la sola componente negli ultimi gradi di flessione. Data l'asimmetria dei condili, lo scivolamento avviene prima sul condilo mediale e successivamente su quello laterale, mentre per il rotolamento avviene il contrario.
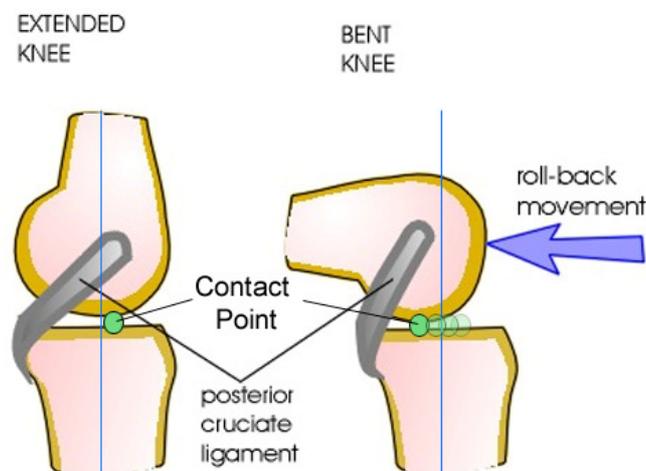
Fig. 1.2. Fenomeno dello scivolamento in flesso – estensione

Le forze che agiscono sul ginocchio dipendono dall'entità della flesso – estensione e possono anche superare di 4 volte il peso corporeo. Infatti, all'aumentare della flessione, l'aumento dei bracci di leva delle forze agenti e della tensione del quadricipite, fa aumentare la reazione. In particolare si presentano situazioni critiche durante la salita/discesa di rampe o scale e nella fase di appoggio durante il cammino.
La reazione articolare non è distribuita equamente tra i due condili femorali e i rispettivi piatti tibiali, infatti, durante l'appoggio è la parte mediale a subire i maggiori carichi, mentre durante la fase di volo, la parte maggiormente coinvolta è quella laterale.

1.2 Cause di impianto di una protesi di ginocchio [6, 84]

La protesi di ginocchio è un dispositivo impiantabile che sostituisce totalmente o parzialmente l'articolazione danneggiata con l'obiettivo principale di risolvere i problemi legati al dolore e alla difficoltà di movimento del paziente.
Questo tipo di intervento al ginocchio è generalmente indicato quando si presentano processi degenerativi primari o secondari, quali artrosi, processi infiammatori (come le artriti soprattutto di origine reumatoide) o traumi, che modificano i rapporti anatomici e funzionali dell'articolazione.
La principale causa di protesizzazione del ginocchio è l'artrosi del ginocchio (gonartrosi): una malattia reumatica degenerativa che colpisce prevalentemente il sesso femminile dopo i 60 anni con interessamento primitivo della cartilagine articolare e con modificazioni secondarie che coinvolgono l'osso subcondrale, la capsula articolare, il liquido sinoviale, i legamenti e i muscoli circostanti. I fenomeni degenerativi sono notevolmente diversi in base alla fase della malattia, sia per la gravità delle lesioni, sia per il numero di strutture coinvolte. Inoltre l'usura spesso asimmetrica dell'articolazione tende a determinare un disallineamento in varo o valgo che causa un'errata distribuzione del carico sui compartimenti producendo dolore al paziente che tende a caricare poco sull'arto dolente, accorciando la fase di appoggio sul piede corrispondente. La zoppia, oltre che da questo meccanismo protettivo, deriva anche dalla progressiva flessione del

ginocchio che, non potendosi più estendere completamente, rende difficoltosa la deambulazione.
Sebbene la soluzione più efficace alla gonartrosi sia rappresentata dall'impianto di una protesi di ginocchio, nel caso di pazienti relativamente giovani che presentano un'artrosi allo stato iniziale e una significativa deviazione assiale (ginocchio varo o valgo), è possibile eseguire una osteotomia: un intervento correttivo che, riallineando l'arto, arresta o rallenta la degenerazione articolare. In questo modo è possibile posticipare o evitare la sostituzione protesica del ginocchio.

1.3 Tipologie di protesi [69]

In generale una protesi di ginocchio è costituita da un componente tibiale e uno femorale fissati alle rispettive ossa e da un inserto in polietilene (PE) assemblato sul componente tibiale. Talvolta si ha anche la presenza di un componente patellare.
È possibile classificare i dispositivi in base a:

- Compartimenti sostituiti
    - Mono – compartimentale
    - Bi – compartimentale
    - Tri – compartimentale (totale)
        - Con patella
        - Senza patella
- Grado di vincolo meccanico / trattamento dei legamenti crociati
    - Non vincolata (cruciate retaining – CR)
    - Semi – vincolata (posterior stabilized – PS)
    - Vincolata (a cerniera)
- Tipologia dell'inserto
    - Mobile
    - Fisso
- Modalità di fissazione
    - Cementata
    - Non cementata
    - Ibrida

La protesi totale (sulla quale sarà focalizzata l'attenzione di questo lavoro) è indicata laddove il ginocchio sia interessato da un processo degenerativo globale, che coinvolge più di un compartimento. In questi casi una sostituzione parziale, porterebbe inevitabilmente al fallimento. Al contrario, la protesi mono – compartimentale, che sostituisce solo l'articolazione femoro – tibiale (tipicamente mediale), costituisce la soluzione ideale nelle ginocchia che presentano un danno limitato a un solo compartimento. Questa protesi, infatti, permette di conservare gran parte dell'articolazione naturale, riducendo così l'invasività della procedura chirurgica.

Fig. 1.3. Compartimenti sostituiti (da sinistra a destra): protesi totale, bi e mono – compartimentale

Analizzando il grado di vincolo meccanico delle protesi, se il legamento crociato viene conservato la protesi non ha bisogno di essere ulteriormente vincolata, ma nel caso sia rimosso, è necessario utilizzare un inserto in PE di forma adeguata tale da sostituire l'azione del legamento rendendo la protesi semi – vincolata.

Fig. 1.4. Inserto CR (cruciate retaining) per protesi non vincolata (a sinistra) e PS (posterior stabilized) per protesi semi - vincolata (a destra)

Trattando le tipologie di inserto, utilizzandone uno fisso, è possibile solo il movimento relativo tra componente femorale e inserto, mentre con uno mobile, grazie alla differente geometria, è possibile avere anche una rotazione tra piatto tibiale e inserto stesso. In questo caso si riducono notevolmente gli sforzi di taglio, ma si raddoppiano le superfici sottoposte a usura.
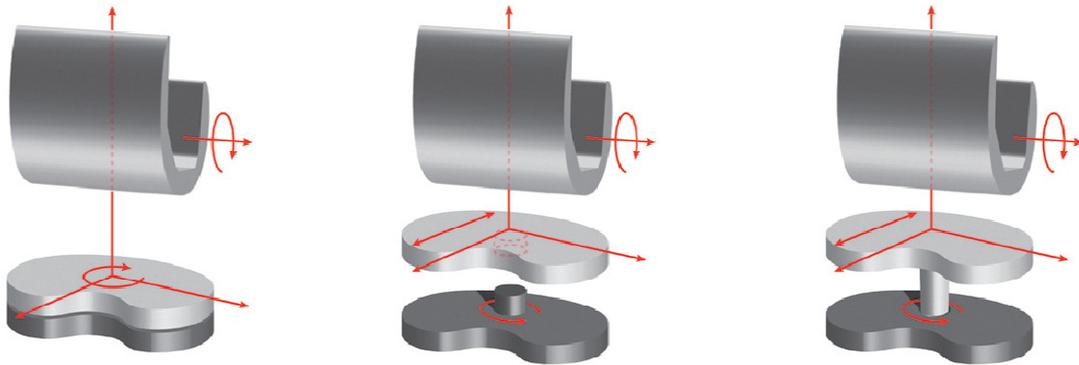
Fig. 1.5. Movimenti in base alle tipologie di inserto: fisso(a sinistra) e mobile (al centro e a destra)

Esistono inoltre protesi mono – compartimentali in cui il movimento relativo tra inserto e piatto tibiale è di traslazione antero – posteriore.

Il metodo di fissazione può determinare tre tipologie di impianti: cementati, non cementati e ibridi. Nel primo caso, i componenti femorale e tibiale sono fissati all'osso mediante un cemento polimerico in polimetilmetacrilato (PMMA). In questo modo il rimodellamento osseo non influisce sul periodo post – operatorio che viene così ridotto. Tuttavia nel lungo periodo, si può incorrere nell'invecchiamento del cemento e quindi alla perdita del vincolo tra osso e cemento dovuta alle scarse proprietà meccaniche del cemento stesso. Inoltre, le particelle di PMMA possono staccarsi e interporsi tra i condili e l'inserto in PE, causando nel PE il processo di usura detto "da terzo corpo".

Nel fissaggio non cementato si rivestono le superfici dei componenti femorale e tibiale di materiale poroso sul quale l'osso dovrebbe crescere facilmente. In questo caso però sono necessari tempi post – operatori più lunghi imputabili al fatto che l'osso deve crescere. Inoltre questo tipo di fissazione consente una revisione o un reimpianto più facile in caso di fallimento del dispositivo.

Infine, si parla di fissaggio ibrido quando il componente tibiale è cementato e quello femorale rivestito di materiale poroso.

1.4 Compatibilità e principali cause di fallimento di un dispositivo [48, 68]

Una problematica peculiare che riguarda l'applicazione di dispositivi impiantabili è la compatibilità con l'ambiente biologico.
La compatibilità in generale presenta fondamentalmente tre aspetti e può essere suddivisa in: compatibilità morfologica, funzionale e biologica.
La compatibilità morfologica riguarda le interfacce dimensionali e di forma. Un dispositivo impiantabile deve essere interfacciabile geometricamente con i tessuti circostanti. Infatti, i tessuti molli conservati dopo l'impianto saranno sottoposti ai nuovi movimenti dipendenti dal design del dispositivo; nel caso di protesi di ginocchio questo può essere potenzialmente pericoloso per i legamenti: una tensione troppo elevata può danneggiare il legamento stesso, viceversa una tensione troppo bassa può portare a un'instabilità articolare.
Per compatibilità funzionale, si intende la capacità della protesi di sostituire la funzione che l'articolazione naturale non è più in grado di svolgere e di mantenere nel tempo. Non sempre un dispositivo artificiale si comporta esattamente come l'originale naturale che deve sostituire, quindi queste discrepanze devono essere valutate al fine di minimizzare eventuali risposte non desiderate da parte dell'organismo ospite. Per questo motivo deve essere nota le cinematica sia dell'articolazione naturale sia di quella protesizzata. La cinematica corretta della protesi si ottiene solo se i componenti sono correttamente posizionati e allineati durante l'intervento chirurgico. Questa è la ragione per cui la progettazione dello strumentario non è un aspetto secondario alla progettazione del dispositivo che si andrà a impiantare.
La compatibilità biologica, riguarda la capacità di un materiale di determinare, da parte di un sistema vivente, una favorevole reazione alla sua presenza in una specifica applicazione.
A causa della molteplicità di questi requisiti, ad oggi, solo alcuni materiali sono usati nella produzione di protesi di ginocchio: per il componente femorale si utilizzano leghe di cromo – cobalto – molibdeno (CoCrMo), per quello tibiale oltre

alla lega precedente, si utilizzano anche leghe di titanio, in particolare titanio – alluminio – vanadio (Ti6Al4V), mentre gli inserti sono prodotti in polietilene ad ultra alto peso molecolare (UHMWPE).

Infine, può essere aggiunta una quarta tipologia di compatibilità: quella chirurgica, che riveste un ruolo importante nel successo dell'impianto di una protesi, infatti, il dispositivo deve poter essere inserito nel sito preposto con la più semplice, ma allo stesso tempo più accurata, delle tecniche chirurgiche possibili.

Quando viene a mancare uno degli aspetti costituenti della compatibilità, il dispositivo va incontro a fallimento.

Le cause che portano al fallimento di un impianto sono principalmente dovute all'usura del polietilene (PE) dell'inserto e alla mobilizzazione o al fallimento meccanico di un componente. Tuttavia queste cause sono legate tra loro: in particolare l'usura del PE porta alla perdita di funzionalità meccanica della protesi che a sua volta è causa della mobilizzazione, cioè la perdita di stabilità dell'interfaccia tra osso e dispositivo.

Il componente che più spesso va incontro a mobilizzazione o a fallimento per fatica è il piatto tibiale. Le ragioni che portano al fallimento possono essere sia di tipo meccanico (non corretto trasferimento di carichi all'osso) sia di tipo biologico (osteolisi periprotesica).

L'errato trasferimento di carichi all'osso può essere imputato a diversi motivi:

- allineamento non corretto del componente tibiale, che può portare a uno sforzo di compressione superiore a quello limite dell'osso;
- natura eccentrica dei carichi durante la traslazione antero – posteriore del femore, che causa sforzi di taglio e di trazione sull'interfaccia tra protesi e osso;
- geometria del componente, che induce sforzi d'attrito e di taglio per i movimenti torsionali tra superfici piane.

L'osteolisi è strettamente correlata al problema dell'usura: le particelle di detriti sono riconosciute dall'organismo come corpo estraneo causando una reazione infiammatoria che porta alla produzione di una capsula fibrosa intorno alle particelle che vengono inglobate nelle cellule del tessuto fibroso. Il risultato di

questo processo è il riassorbimento osseo attorno all'impianto e la conseguente mobilizzazione dei componenti.
L'usura del PE dell'inserto non solo influenza il fenomeno dell'osteolisi, ma causa anche la perdita di compatibilità funzionale dell'intera protesi: la geometria di un inserto usurato è certamente differente dall'originale. Come conseguenza il dispositivo non avrà più gli stessi movimenti per i quali è stato progettato.
Anche per quanto riguarda il fallimento per fatica meccanica del piatto tibiale le cause sono attribuibili all'osteolisi che rende insufficiente il supporto dell'osso; tuttavia questa non è l'unica causa, infatti, contribuiscono al fallimento anche una fissazione non adeguata, un errato allineamento del componente oppure un sovraccarico dovuto al peso del paziente o ad un'eccessiva attività fisica.

Capitolo 2
Stato dell'arte e specifiche di progetto

2.1 Protesi di ginocchio presenti sul mercato

Per avere una panoramica dei dispositivi disponibili attualmente sul mercato, in questa analisi sono stati valutati i principali produttori multinazionali e due produttori italiani in modo da avere un'idea sia dello scenario internazionale sia di quello italiano.

Per quanto riguarda i produttori internazionali sono state analizzate le protesi totali di ginocchio prodotte da Zimmer, DePuy, Biomet, Stryker e Smith and Nephew, mentre la stessa tipologia di dispositivi di Permedica e Lima sono stati valutati per ciò che concerne i produttori italiani.

La disamina che si propone di seguito, avendo come unica fonte le informazioni disponibili sui siti web delle case produttrici (sezione dei prodotti relativi al mercato di Stati Uniti/Nord America e/o Italia), può talvolta sembrare lacunosa e di insufficiente completezza, in quanto esistono dispositivi creati per determinati mercati che in questa ricerca non vengono trattati. A titolo d'esempio si riporta la variante *ROCC* della serie *Vanguard* di Biomet della quale si trovano informazioni solo sul sito francese del produttore. Inoltre la maggior parte dei produttori presenta i dispositivi in un'ottica più commerciale senza proporre analisi quantitative o comparative con gli altri dispositivi in commercio, probabilmente perché esistono limiti di carattere regolamentare. D'altra parte, dato l'ambito molto professionalizzato, appare strano che non ci siano siti dedicati al rilascio di informazioni dettagliate. Tuttavia lo scopo di quest'analisi è determinare le caratteristiche delle protesi totali di ginocchio maggiormente presenti sul mercato mettendo in atto una sorta di analisi della concorrenza con l'obiettivo di non

andare a progettare un dispositivo inadatto alle esigenze del mercato e dei suoi fruitori.

2.1.1 Zimmer [82]

La Zimmer è una multinazionale statunitense con sede a Warsaw (città del Medical Devices Business Cluster) nell'Indiana fondata alla fine degli anni '20.
La più recente protesi di ginocchio progettata è la *NexGen* che è presentata in diverse varianti: *Cruciate Retaining*, *Legacy Posterior Stabilized* e *Gender Solutions*.

- *Cruciate Retaining* (*CR*)

CR è progettata per pazienti che hanno un'adeguata stabilità dei legamenti.
La componente femorale presenta sul piano sagittale raggi di curvatura differenti (raggio del condilo laterale maggiore di quello mediale) in modo da permettere il naturale roll – back del femore sulla tibia senza stressare ulteriormente i tessuti molli circostanti la protesi.
Per quanto riguarda i materiali da costruzione, i componenti femorale e tibiale sono in lega di CoCrMo e possono avere un rivestimento in idrossiapatite/tri – calcio fosfato (HA/TCP) in caso di fissaggio non cementato. L'inserto è in PE highly cross linked (HXLPE); il componente tibiale per impianti non cementati può essere anche di un particolare materiale poroso testato da Zimmer: *Trabecular Metal*. Anche la lega di cobalto e il PE sono appositamente creati e testati da Zimmer e assumono i nomi commerciali rispettivamente di *Zimaloy* e *Prolong*.

- *Legacy Posterior Stabilized* (*LPS*)

LPS è prodotta sia con inserto fisso sia con inserto mobile, in particolare la variante ad inserto mobile può essere "standard" o hi – flex, mentre quella con inserto fisso è solo hi – flex. Le varianti hi – flex hanno la particolarità di consentire una flessione fino a 155° a differenza dei 120° della variante "standard".
Tutte le varianti sono adatte a un fissaggio esclusivamente cementato.
I dispositivi a inserto mobile prevedono un centro di rotazione anteriore rispetto all'inserzione del legamento crociato anteriore, in modo da replicare il centro di rotazione anatomico e limitare gli sforzi all'interfaccia patello – femorale.

La geometria del componente tibiale evita lo *spin – out* dell’inserto mediante un’appendice di blocco e consente una rotazione interna/esterna in un range di ±25°; le rotazioni sono unidirezionali, evitando così traslazioni antero – posteriori e quindi l’aumento dell’usura dell’inserto. La conformità tra i condili e l’inserto in PE in massima estensione è di 1:1.
Il design dell’inserto *Flex* presenta un’inclinazione anteriore tale da evitare l’eccessiva compressione del tendine rotuleo durante le flessioni maggiori.

Fig. 2.1. Zimmer NexGen LPS Flex Mobile Bearing, inserto Flex e dettaglio del piatto tibiale (notare il pivot in posizione avanzata e l’appendice anti spin – out)

- *Gender Solutions*

Gender Solutions è una linea di protesi *high – flex*, che permette quindi una flessione del ginocchio fino a 155°, progettata per adattarsi alla struttura anatomica di pazienti di sesso femminile. In particolare le novità introdotte rispetto ad un impianto tradizionale riguardano la geometria del componente femorale e comportano la diminuzione dello spessore e della larghezza anteriori, rendendo così necessaria una minore resezione del femore, e un aumento

dell'angolo Q[1] che in effetti nella donna è di 15° - 17°, rispetto ai 10° - 12° dell'uomo.

Questa linea di protesi si presenta sia nella versione *Cruciate Retaining* sia *Posterior Stabilized*.
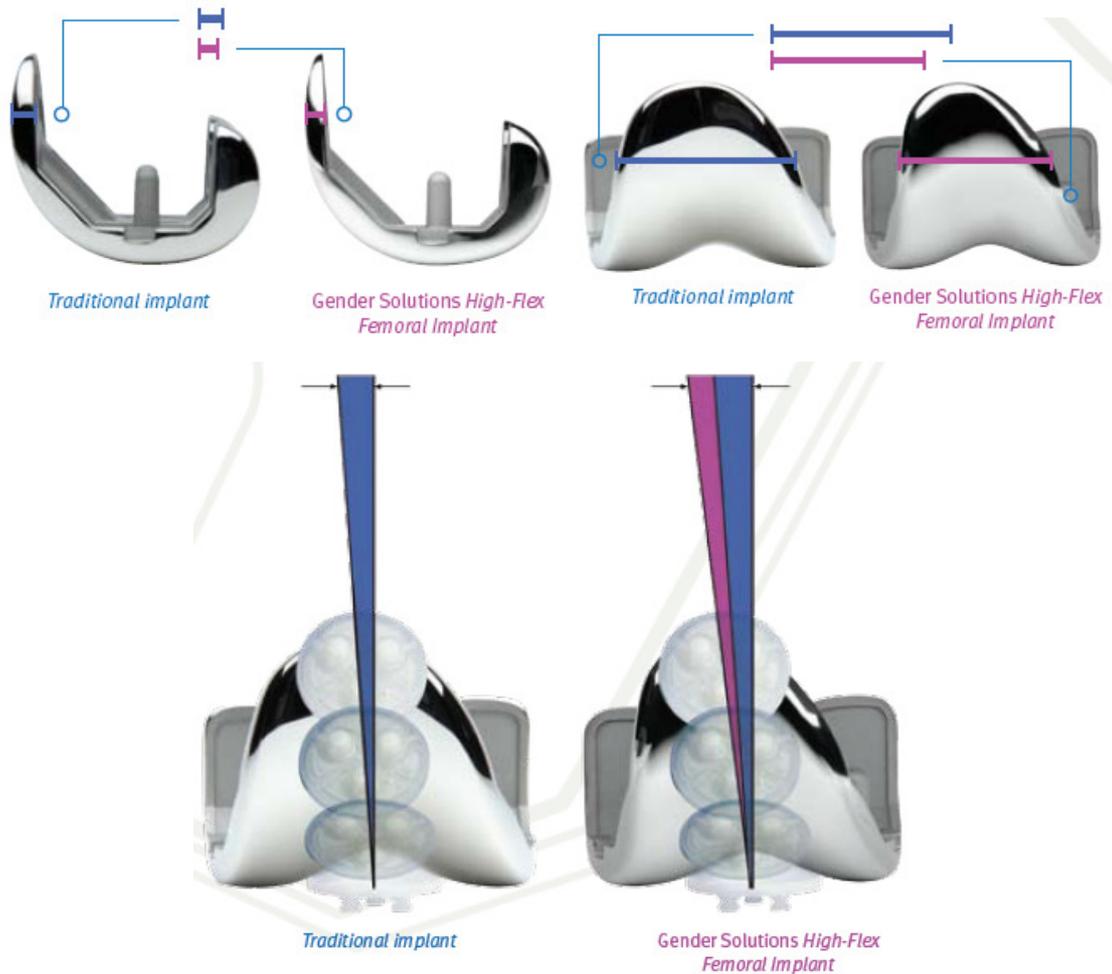
Fig. 2.2. Innovazioni presenti nel modello NexGen Gender Solutions

2.1.2 DePuy [76]

DePuy nasce negli USA, a Warsaw (IN), alla fine dell'800 come produttore di fissatori per fratture e dal 1998 fa parte del gruppo Johnson & Johnson.

[1] Angolo Q: angolo determinato tracciando una linea dalla spina iliaca antero superiore al punto di mezzo della rotula e dalla tuberosità tibiale al punto di mezzo della rotula. È anche detto angolo femoro – rotuleo.

I due più recenti modelli di protesi di ginocchio sviluppati sono *LCS* e *Sigma*, nelle varianti di seguito descritte.

Il modello *LCS Complete* (aggiornamento della *LCS* del 1977) prevede il mantenimento dei legamenti crociati e presenta un inserto mobile; i componenti femorale e tibiale sono adatti sia ad un fissaggio cementato sia non cementato con rivestimento in un materiale poroso espressamente testato da DePuy: *Porocoat*.

Basata sulla *LCS Complete*, il modello *Complete RPS* viene incontro alle esigenze di pazienti i cui legamenti crociati sono stati rimossi, ma che hanno bisogno di elevati valori di flessione dell'articolazione.

Fig. 2.3. Da sinistra a destra: LCS Complete e LCS Complete RPS

I modelli *Sigma* si basano sulla geometria del modello *PFC*, commercializzato nel 1984, ma combinano materiali differenti e innovativi: come il PE cross – linked *XLK*, testato proprio per gli inserti di protesi di ginocchio e una particolare lega di cromo – cobalto *ad hoc* che limita ulteriormente il fenomeno dell'abrasione. Questo è il caso di *Sigma Fixed Bearing* che, come traspare dal nome, è un dispositivo a inserto fisso. In alternativa il modello *Sigma Rotating Platform* è adatto per pazienti la cui articolazione mantiene un buon livello di rotazione interna/esterna: questo modello consente un range d'intra ed extra rotazione di ±15°. Il componente femorale e l'inserto sono disponibili sia nella versione che consente il

mantenimento del legamento crociato posteriore (CR), sia in quella che ne prevede la rimozione (PS).

A completare la gamma sono presenti *Sigma CR150 High Flex* e *Sigma RP – F*. Il primo dispositivo consente di non intervenire sul legamento crociato (CR), permettendo altresì una flessione fino a 150°. È disponibile nelle versioni a inserto fisso e mobile. La particolare geometria posteriore dei condili permette aree di contatto maggiori, tali da minimizzare le pressioni tra componente femorale e inserto limitandone l’usura. *Sigma RP – F*, invece, è un modello di protesi a inserto mobile adatta a pazienti ai quali è stato rimosso il legamento crociato (impianto PS).

Fig. 2.4. Da sinistra a destra: Sigma Fixed Bearing, Sigma Rotating Platform CR, Sigma RP – F

2.1.3 Biomet [75]

Biomet è una multinazionale statunitense che, come le precedenti case produttrici citate, nasce a Warsaw (IN) nel 1977 come produttore di protesi d’anca.

L’ultimo modello di protesi di ginocchio messo sul mercato è *Vanguard.* La particolarità di questa protesi a inserto fisso è la totale intercambiabilità dei suoi componenti che permette una sorta di “personalizzazione” di impianto grazie a dieci taglie femorali, nove taglie tibiali e cinque spessori dell’inserto.

Questo modello di protesi è disponibile sia nella versione CR sia PS. In entrambi i casi la conformità tra inserto tibiale e componente femorale è di 1:1 in massima estensione, la geometria del componente femorale permette un angolo Q pari a

15°, il range in flessione consentito è di 145° e la dimensione posteriore dei condili varia proporzionalmente con la taglia del componente femorale.

Per quanto riguarda i materiali, l’inserto in PE è disponibile in due varianti prodotte da Biomet: *ArCom* ed *E1*. Il primo è un PE a ultra alto peso molecolare (UHMWPE) prodotto per stampaggio a compressione diretta (DCM – Direct Compression Molded), mentre *E1* è UHMWPE con aggiunta di vitamina E che conferisce proprietà antiossidanti.

Nelle versioni a fissaggio cementato, la lega di CoCrMo prende il nome di *Interlok*, mentre il rivestimento poroso per il fissaggio non cementato, ottenuto per plasma spray, ha il nome commerciale di *PPS* (Porous Plasma Spray coating).

Fig. 2.5. Componente femorale e inserto CR (sinistra) e PS (destra)

2.1.4 Stryker [81]

Stryker è il nome assegnato nel 1964 alla Orthopedic Frame Company, un’azienda produttrice di dispositivi medici per ortopedia fondata dal dottor Homer Stryker nel 1941 a Kalamazoo nel Michigan (USA). Le due tipologie di protesi totale di ginocchio presenti sul mercato sono *Triathlon* e *Storpio*. Tutti i modelli di queste protesi sono a inserto fisso e disponibili sia in versione CR sia PS.

Le caratteristiche distintive della protesi *Triathlon* riguardano:

- i raggi di curvatura del componente femorale che rispecchiano l’anatomia dell’articolazione naturale consentendo un’isometria dei legamenti per tutto il range di movimento;
- la geometria dei condili, il cui spessore è ridotto rispetto ai modelli precedenti in modo da non sollecitare i tessuti molli, consentendo una flessione più rapida fino a 150°;
- l’inserto in PE, che ha una forma tale (*Rotary Arc*) da consentire la rotazione del femore attorno ad un pivot centrale.

Queste caratteristiche consentono alla protesi di mimare la cinematica dell’articolazione naturale, riducendo gli sforzi di contatto e l’usura, migliorando la durata della protesi.

Fig. 2.6. Riepilogo caratteristiche Triathlon: raggio di curvatura, design dei condili e Rotary Arc

La protesi *Scorpio* presenta due versione: *NRG* e *Single Axis*. La prima ha un design tale da consentire rotazioni interne/esterne del femore sulla tibia fino a ±20°, valori comparabili con le protesi a inserto mobile. La *Single Axis* invece, come si evince dal nome, ha la caratteristica di mantenere lo stesso centro di rotazione in tutto il movimento di flesso – estensione, consentendo ai legamenti di mantenere una lunghezza uniforme.

Fig. 2.7. Da sinistra a destra: vista d'insieme laterale della Scorpio NRG, vista frontale del componente femorale della Scorpio NRG e componente femorale con inserto della Scorpio Single Axis

Anche in questo caso si trovano materiali appositamente studiati dal produttore, in particolare, l'inserto è di un particolare UHMWPE, il cui nome commerciale è *X3*, che presenta uno sforzo di snervamento in trazione pari a 23.5 MPa e uno sforzo di rottura a trazione di a 56.7 MPa.

2.1.5 Smith & Nephew [77]

Nel 1856 a Kingston upon Hull (UK), Thomas James Smith fondò una casa farmaceutica. Quaranta anni dopo suo nipote si unì creando la Smith and Nephew. Dagli anni '20 è specializzata nella produzione di cerotti e dal 1986 inizia una serie di acquisizioni di aziende del settore ortopedico e chirurgico.
A oggi sul mercato sono presenti quattro modelli di protesi di ginocchio: *Genesis II*, *Profix*, *Journey Bi – Cruciate Stabilized* (*BCS*) e *TC – Plus Primary VKS*.
Genesis II è progettata con una geometria che riproduce quella anatomica in modo da ridurre le pressioni di contatto e l'usura che ne deriva. Questo produttore ha messo a punto una particolare lega di cromo – cobalto, *Oxinium*, che riduce ulteriormente i fattori d'usura. La tecnologia che unisce l'utilizzo di *Oxinium* e XLPE assume il nome commerciale di *Verilast*. Per questa protesi è previsto sia un fissaggio cementato sia non cementato con rivestimento in materiale poroso.
TC – Plus è una protesi a inserto fisso e fissaggio cementato.

Fig. 2.8. Da sinistra a destra: Genesis II e TC – Plus

Profix presenta l'ultima innovazione in materia di rivestimento e massima flessione: un componente femorale CR completamente rivestito di idrossiapatite e un inserto (*FlexCR*) che permette flessioni fino a 155° limitando l'eccessiva sollecitazione dei tessuti molli.

Fig. 2.9. Profix: inserto FlexCR e componente femorale

Anche *Journey BCS* replica la cinematica del ginocchio sano (roll – back del femore sulla tibia fino a 90° di flessione e traslazione posteriore di entrambi i condili con flessioni tra i 90° e i 155°), ed è pensata per pazienti giovani che hanno necessità di mantenere uno stile di vita attivo. Il design di questa protesi propone uno spessore

maggiore del condilo mediale rispetto a quello laterale, così come un offset, tra i due condili, della supercie d’appoggio tra inserto e femore.

Fig. 2.10. Design Journey BCS

2.1.6 Permedica [80]

Fondata nel 1986 a Merate (LC), Permedica è un’azienda produttrice di dispositivi per chirurgia ortopedica. L’ultimo modello di protesi di ginocchio commercializzato è *GKS*.

Le varianti di questo dispositivo sono *Jump*, *Prime Mobile Bearing* e *Prime Flex CR*.

Per ovviare al problema dell'ipersensibilità verso gli ioni rilasciati dai metalli contenuti nei componenti, Permedica propone la gamma delle proprie protesi di ginocchio anche nella versione *Bioloy*, con rivestimento in nitruro di titanio – niobio che viene applicato su tutta la superficie allo scopo di isolare il substrato di cromo – cobalto opponendo una barriera al rilascio di ioni, evitando così reazioni allergiche.

- *Jump*

GKS Jump è una protesi a piatto fisso per fissaggio con e senza cemento, disponibile in due versioni a conservazione o a sacrificio del legamento crociato posteriore. Entrambe prevedono cinque taglie femorali e cinque taglie tibiali.

Gli inserti in UHMWPE sono disponibili in cinque spessori. Sia il componente femorale sia quello tibiale sono realizzati in lega di CoCrMo.

- *Prime Mobile Bearing*

Questa versione di *Prime* è una protesi a piatto mobile progettata per garantire la massima mobilità articolare, assicurando al contempo un’ottimale stabilità dovuta all'inserto a elevata congruenza.
È disponibile in cinque taglie femorali, corrispondenti ad altrettante taglie di inserto, e cinque taglie tibiali, per utilizzo con o senza cemento.
La versione senza cemento ha un doppio rivestimento *HX – Pore* (titanio poroso e idrossiapatite) all'interfaccia osso – protesi, al fine di favorire l'integrazione biologica dell'impianto.
La scelta dei materiali è appoggiata da una tecnologia di finitura sviluppata da Permedica (*Microloy*) che permette di minimizzare l'attrito e i conseguenti rischi di usura del PE.

- *Prime Flex CR*

Il componente femorale in lega di cromo – cobalto incorpora la tecnologia di finitura superficiale *Microloy* ed è disponibile in sei taglie differenti. Il componente tibiale è in lega di titanio e dispone di sette taglie. L'inserto articolare in PE, delle stesse dimensioni del componente tibiale, è disponibile in quattro spessori per ogni taglia.

Fig. 2.11. Da sinistra a destra: GKS Jump, GKS Prime Mobile Bearing, GKS Prime Flex CR

2.1.7 Lima [78]

La Lualdi Industrie Meccaniche Anduins nasce nel 1945 ad Anduins (PN) come produttore di strumenti chirurgici. Nel 1968 si sposta a Flagogna (UD) e diventa Lavorazioni Industriali Metalli e Affini e si specializza nella lavorazione del titanio.
A oggi, il più recente modello di protesi commercializzato da Lima è *Multigen Plus*, nata dalla precedente *Multigen*, presente sul mercato dal 1997.
I materiali utilizzati per questa protesi sono il CoCrMo per i componenti femorali e Ti6Al4V per i componenti tibiali. L'inserto è in UHMWPE e, nel caso di fissaggio non cementato, il rivestimento dei componenti prende il nome commerciale di *PoroTi*.
I componenti femorali sono disponibili nelle versioni CR e PS nelle varianti simmetrica e asimmetrica. I piatti tibiali sono inclinati posteriormente di 7°. Per ciascun componente sono previste sei differenti taglie.

Fig. 2.12. Dall'alto in basso e da sinistra a destra:componente femorale simmetrico e asimmetrico, inserto CR e PS, piatto tibiale per inserto fisso e mobile

2.2 Analisi dei registri di artroplastica e dei report MAUDE

Per definire le specifiche di progetto è necessario avere informazioni dettagliate che siano oggettive e comparative tra i vari dispositivi. Come già citato, queste informazioni non sono esplicitamente reperibili nei siti web dei produttori, che presentano invece il prodotto in un'ottica più "pubblicitaria" elogiando le caratteristiche e le novità del dispositivo senza proporre un'analisi quantitativa e di confronto con gli altri dispositivi in commercio. Di conseguenza sono stati identificati due mezzi di confronto tra le protesi di ginocchio presenti sul mercato: i registri nazionali di artroplastica e i report presenti nel database MAUDE.

2.2.1 Analisi dei registri di artroplastica

I registri di artroplastica sono documenti pubblicati dai ministeri della sanità di diverse nazioni che contengono informazioni quantitative circa le prestazioni delle protesi. Queste analisi tengono principalmente conto del numero d'impianti, del numero di revisioni, delle cause di impianto e di revisione, delle correlazioni tra cause di impianto, tipologia di paziente e prestazioni delle protesi, dei risultati di follow up a breve e medio termine e talvolta anche di ulteriori indicatori specifici di carattere economico, gestionale e amministrativo relativi alle strutture ospedaliere.

Le nazioni che redigono registri di artroplastica, fruibili gratuitamente a mezzo internet, sui quali effettivamente si ha un confronto tra le varie protesi totali di ginocchio presenti sul mercato, attualmente sono (si riporta tra parentesi l'anno di pubblicazione del registro):

- Svezia (2010)
- Nuova Zelanda (2009)
- Australia (2008)
- Danimarca (2010)
- Inghilterra e Galles (2010)

In più c'è uno studio italiano del 2009 dell'Agenzia Nazionale per i Servizi Regionali che esegue un confronto tra i dispositivi analizzando i dati presenti nei registri australiano e della regione Emilia Romagna.

In tutti i registri, il parametro di confronto più usato, tiene conto della percentuale dei dispositivi sottoposti a revisione dopo un certo periodo di follow up.

Nonostante l'indicatore d'origine sia lo stesso per tutti i registri, ciascuno utilizza una metodologia differente per calcolarlo:

- Il registro svedese valuta sia un tasso di revisione cumulativo (CRR), che tiene conto anche delle revisioni degli anni precedenti, sia un tasso di revisione relativo ad un modello di riferimento.
- I registri neozelandese e australiano analizzano il tasso di revisione nel modo seguente: nell'anno di analisi t su P protesi impiantate, R hanno subito una revisione, sapendo che ciascuna protesi P_i viene seguita per un periodo di follow up T_i, il tasso di revisione è dato dal rapporto tra R e la somma dei prodotti P_iT_i.
- Il registro danese valuta la percentuale di sopravvivenza in base alle combinazioni componente femorale/tibiale tra i diversi modelli a 5 e 10 anni di follow up.
- Il registro di Inghilterra e Galles valuta la percentuale di dispositivi sottoposti a revisione dopo 3 e 5 anni dall'intervento.
- Il report dell'agenzia italiana valuta il tasso di revisione come la percentuale di sopravvivenza del dispositivo dopo 5 anni e fornisce un indicatore economico di costo – efficacia che sintetizza la relazione tra il costo di ogni protesi e l'efficacia clinica, il tutto in relazione ad un modello di riferimento.

Tutti i report analizzati mettono in luce che il tasso di revisione non è l'unico indicatore delle prestazioni di una protesi, tuttavia non è semplice portare avanti una corretta analisi quantitativa tra le prestazioni di un particolare dispositivo ed altri indicatori come la causa dell'intervento, l'età del paziente, il sesso, il BMI, etc.

Per contro nei registri che forniscono informazioni più accurate, i dispositivi sono suddivisi in base al design (raggio di curvatura del componente femorale singolo o multiplo), alla modalità di fissaggio (cementata, non cementata, ibrida) o presentano tassi di revisione suddivisi in base alla causa dell'intervento (osteoartrosi o artrite reumatoide).

Di seguito si riportano nel dettaglio i dati e le informazioni peculiari estratti da ciascun registro.

- Svezia [14]

Nell'introduzione del report è spiegato che storicamente, le protesi più utilizzate in Svezia sono quelle con il minor tasso di revisione cumulativo. Ciò può essere imputato sia al design ottimale dei dispositivi, sia all'abitudine dei chirurghi a impiantare più spesso determinati modelli. Infatti, i dispositivi che entrano con difficoltà nel mercato svedese, sono anche quelli che presentano prestazioni minori.

È quindi deducibile che i modelli con prestazioni migliori dal punto di vista del tasso di revisione sono quelli maggiormente usati nel sistema sanitario svedese, ovvero: *Zimmer NexGen*, *DePuy Sigma*, *Biomet Vanguard*, *Stryker Triathlon*, *Biomet AGC*, *Stryker Duracon* e *Smith and Nephew Profix*.[2]

In quest'analisi il tasso di revisione viene anche valutato, avendo come riferimento il modello *Biomet AGC*, separatamente in base alle due principali cause di intervento: l'osteoartrosi (OA) e l'artrite reumatoide (RA).

OA / TKA	n	p–value	RR	95% CI
AGC	14,392		ref.	
F/S MIII	6,472	0.07	0.84	0.70-1.01
PFC-Sigma	21,238	0.01	0.84	0.73-0.97
Scan	667	0.11	1.35	0.93-1.95
Kinemax	1,371	<0.01	1.77	1.39-2.26
Duracon	7,518	0.86	0.98	0.83-1.17
Profix	926	0.79	0.94	0.59-1.49
NexGen	14,440	<0.01	0.53	0.44-0.64
LCS	269	0.08	0.42	0.16-1.12
Natural II	473	0.83	0.94	0.53-1.67
PFC mob. bearing	509	0.72	1.11	0.63-1.93
Triathlon	1,198	0.16	0.6	0.30-1.22
Vanguard	924	0.06	1.63	0.98-2.71
Other	779	0.07	1.41	0.97-2.03
Gender (male is ref.)		0.97	1	0.90-1.11
Age (per year)		<0.01	0.96	0.96-0.97
Year of op. (per year)		0.59	1.01	0.98-1.03

RA / TKA	n	p–value	RR	95% CI
AGC	717		ref.	
F/S MIII	338	0.37	0.69	0.31-1.55
PFC-Sigma	822	0.29	0.71	0.38-1.32
Scan	147	0.17	1.72	0.79-3.74
Kinemax	84	0.09	2.17	0.88-5.37
Duracon	314	0.21	1.53	0.79-2.98
Profix	91	0.83	1.14	0.34-3.82
NexGen	361	0.03	0.2	0.05-0.87
LCS	*22*	*0.98*	*<0.01*	
Natural II	17	0.43	2.25	0.30-16.96
PFC mob. bearing	17	0.36	2.59	0.34-19.74
Triathlon	*17*	*0.99*	*<0.01*	
Vanguard	49	0.22	2.58	0.56-11.84
Other	131	0.86	0.9	0.27-2.98
Gender (male is ref.)		0.33	1.31	0.76-2.25
Age (per year)		0.86	1	0.98-1.02
Year of op. (per year)		0.55	1.03	0.93-1.15

Implants lacking sufficient numbers for analysis are shown in italics

Tab. 2.1. Tassi di revisione comparativi (Biomet AGC è il modello di riferimento) delle protesi più utilizzate nel sistema sanitario svedese

[2] I modelli *AGC* e *Duracon*, di Biomet e Stryker rispettivamente non sono stati considerati nella precedente analisi perché sono presenti già da tempo sul mercato e presentano caratteristiche meno avanzate rispetto ai modelli valutati.

Per l'OA i dispositivi migliori sono *DePuy Sigma* e *Zimmer NexGen* che ha prestazioni migliori anche in caso di RA.

- Nuova Zelanda [46]

In questo registro non è fornita alcuna interpretazione dei dati presenti, ma ci sono solo tabelle relative alle dieci protesi più usate nel 2009 e al tasso di revisione. Tuttavia si può dedurre che tra le protesi maggiormente impiantate quelle con minore tasso di revisione sono le versioni cementate di *DePuy Sigma*, *Stryker Triathlon* e *Zimmer NexGen*. Inoltre le due versioni non cementate di *DePuy LCS* e la *Stryker Scorpio* presentano un tasso di revisione significativamente più alto della media. Tra le tre, l'unica impiantata nel 2009 è *DePuy LCS*.
Come già accennato nell'introduzione, la particolare modalità di calcolo del tasso di revisione permette il confronto tra dispositivi presenti da tempo differente sul mercato, anche se dispositivi presenti in numero minore o da meno tempo hanno un intervallo di confidenza più ampio e una significatività minore.

- Australia [3]

In questo registro sono state valutate solo le protesi impiantate almeno 300 volte. Tutti gli altri dispositivi rientrano nella categoria denominata "other".
Nel dettaglio l'analisi si suddivide in base alla modalità di fissaggio del dispositivo.
Di seguito si riportano i risultati migliori sia per tasso di revisione cumulativo sia per percentuale di revisione a 5 e 7 anni di follow up:

- Cementata: *Zimmer NexGen* sia a 5 sia 7 anni di follow up;
- Non cementata: *Wright Medical Advantim*[3], ma in tutto il sistema sanitario australiano sono stati impiantati solo 583 dispositivi. Il secondo dispositivo, con minor tasso di revisione a 7 anni di follow up è ancora *Zimmer NexGen* che però è stato impiantato in quasi 6000 procedure;
- Ibrida: *Biomet AGC* a 7 anni di follow up.

[3] Wright Medical non è citato come produttore internazionale in quanto il volume di protesi immesso nel mercato non è tale da poter essere paragonato alle altre multinazionali riportate nell'analisi.

I dispositivi della categoria "other" presentano tassi di revisione maggiori anche di 5 o 6 volte rispetto ai modelli sopra citati; questo spiega anche il perché questi modelli siano usati così infrequentemente.

- Danimarca [13]

Come già evidenziato nella premessa, questo report valuta la percentuale di sopravvivenza in base alle combinazioni componente femorale/tibiale tra i diversi modelli. Tuttavia si nota che la maggior parte degli interventi è fatta utilizzando lo stesso modello di protesi.
I dati migliori sia a cinque sia a dieci anni si hanno per *DePuy Sigma* e *Zimmer NexGen*.
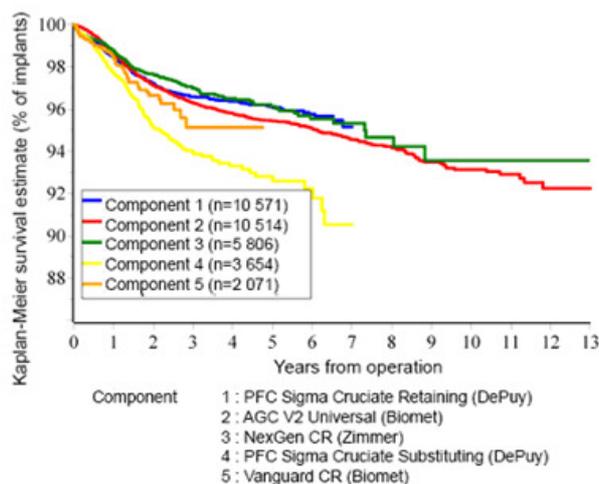
Fig. 2.13. Tassi di sopravvivenza delle principali protesi impiantate in Danimarca

- Inghilterra e Galles [66]

In questo report sono riportati i tassi di revisione a 3 e 5 anni delle principali protesi di ginocchio totali dal 2003 al 2009.
Le protesi più usate in questo sistema sanitario sono *DePuy Sigma*, *Zimmer NexGen*, *Biomet AGC* e *Stryker Triathlon* che presentano anche il più basso tasso di revisione a 3 anni. Invece la miglior protesi a cinque anni è *Smith and Nephew Genesis II*.

- Italia [8]

In una fase iniziale è stata condotta un'analisi di contesto specifica per identificare quali modelli di protesi sono effettivamente in uso ed i loro prezzi di acquisto. Successivamente, è stata effettuata una revisione sistematica delle evidenze da studi clinici ed un'analisi di performance degli impianti dai registri di artroplastica. La popolazione oggetto di studio è stata rappresentata da soggetti con più di cinquanta anni che hanno ricevuto una sostituzione primaria totale di ginocchio e che sono stati seguiti per almeno cinque anni. Infine, con i dati dei prezzi di acquisto e con le stime di efficacia individuate, si è proceduto a una valutazione economica per confrontare i differenti modelli.

All'interno del campione osservato, la maggior parte delle procedure è stata effettuata con soli sei modelli di protesi: *Zimmer NexGen*, *Stryker Scorpio*, *Smith and Nephew Profix*, *Smith and Nephew Genesis II*, *DePuy LCS*, *Biomet Vanguard*.

L'evidenza suggerisce che le donne hanno, rispetto agli uomini, una probabilità doppia di essere sottoposte all'intervento e che in esse esiste una più alta prevalenza dell'osteoartrosi.

L'efficacia delle protesi di ginocchio utilizzate in Italia è stata intesa come la sopravvivenza del sistema protesico utilizzato per un periodo minimo di cinque anni. Il tasso di sopravvivenza può essere calcolato sottraendo da 100 il tasso di revisione percentuale. In questo caso i risultati sono divisi in base al fissaggio della protesi: cementata, non cementata e ibrida.

Tra le protesi più utilizzate, le migliori secondo il registro RIPO dell'Emilia Romagna, in merito a tasso di revisione, sono la *Zimmer NexGen per il fissaggio cementato e la DePuy LCS* per quello non cementato e ibrido.

Per ciascuna protesi è stato calcolato l'ICER (Rapporto Incrementale Costo – Efficacia), espresso come costo incrementale per revisioni evitate in un periodo superiore ai cinque anni. L'ICER sintetizza la relazione tra il costo di ogni protesi e l'efficacia clinica confrontando una protesi verso l'altra.

$$ICER = \frac{C(bl) - C(n)}{E(bl) - E(n)}$$

Dove:

C (bl) è il costo della protesi base line

C (n) è il costo della protesi da valutare.

E (bl) è il tasso di sopravvivenza della protesi base line.

E (n) è il tasso di sopravvivenza della protesi da valutare.

Con "protesi base line" è stata identificata quella con il più basso tasso di revisione a 5 anni. Ogni protesi base line può essere ritenuta come la più efficace all'interno della propria classe. Comunque, la protesi con migliore efficacia può non essere necessariamente la più "costo – efficace" in quanto questo rapporto tiene conto anche dei costi medi pesati oltre che della performance.

Considerando i dati di efficacia provenienti dal RIPO e dal registro australiano, la *Zimmer NexGen LPS* risulta la protesi con la più alta costo – efficacia tra i modelli con componente femorale con raggio di curvatura del componente femorale multiplo, mentre la *Stryker Scorpio* risulta la protesi con la più alta costo – efficacia tra i modelli con raggio di curvatura singolo.
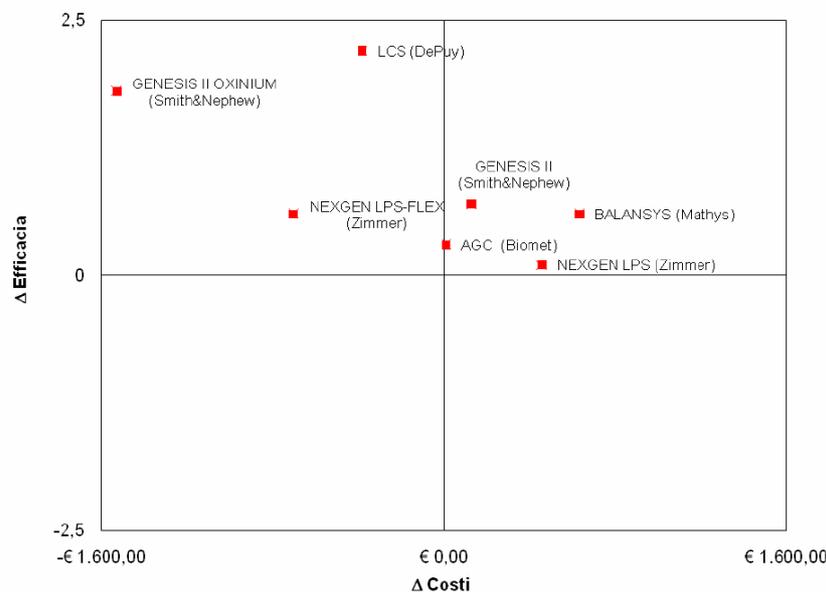
Fig. 2.14. Rappresentazione della costo – efficacia per protesi con componente femorale a raggio multiplo (dati registro australiano). La protesi Zimmer NexGen LPS è la più costo – efficace avendo un'efficacia paragonabile al modello base line DePuy Sigma e un costo inferiore

È chiaro che i dispositivi migliori dal punto di vista del tasso di revisione, unico dato di outcome usato per paragonare i dispositivi oltre all’indice di costo – efficacia usato dall’agenzia italiana, sono quelli che vengono più comunemente usati nei sistemi sanitari. Pur riconoscendo l’importanza degli altri indicatori di risultato (come dolore, range di movimento, indice di massa corporea, etc.), i registri affermano che l'impianto di revisione è l'unico evento che può essere identificato e registrato con precisione.

È facile notare come nell’elenco dei primi dieci dispositivi più impiantati ci siano sempre i medesimi modelli (la maggior parte dei quali sono analizzati nel precedente paragrafo), a prescindere dalla nazione o dal continente. Questo anche perché, riprendendo l’osservazione presente nell’introduzione del registro svedese, più alto è il numero degli interventi effettuati dal chirurgo e dall’ospedale, migliori sono gli esiti e minore la probabilità di complicanze.
Sebbene il confronto tra i vari modelli di protesi, presentato nei registri, sia imparziale e oggettivo, le modalità di analisi presenti sono tali da assegnare un elevato intervallo di confidenza, o poca significatività, ai dati relativi ai dispositivi da poco presenti sul mercato; questione fatta notare anche nel registro neozelandese. Per contro si è ristretta la cerchia dei dispositivi tra i quali cercare le caratteristiche che saranno da spunto per la stesura delle specifiche di progetto.

2.2.2 Analisi dei report del MAUDE

Il Manufacturer And User facility Device Experience (MAUDE) è un database della Food and Drug Administration [83], l’ente governativo statunitense che si occupa della regolamentazione dei prodotti inerenti alla salute dei cittadini, che contiene i report delle cause di fallimento relativi a dispositivi medici. I report depositati includono dati provenienti da strutture ospedaliere e clienti in generale, da distributori e dai produttori stessi di dispositivi medici.
Nell’analisi dei report del MAUDE, portata avanti la prima settimana del gennaio 2011, sono stati presi in considerazione i cento report più recenti relativi ad ogni dispositivo esaminato nel primo paragrafo di questo capitolo.

Ovviamente neanche da questa valutazione risulta semplice indicare quale dispositivo sia il migliore: innanzitutto il numero di cause di fallimento e le cause stesse sono diverse per i vari dispositivi o comunque non si ha la certezza che cento report siano rappresentativi di tutto il campione di un determinato prodotto. Tuttavia quest'analisi è stata principalmente portata avanti con lo scopo di avere un'idea di massima sulle cause effettive di fallimento dei dispositivi, in modo da prestare maggiore attenzione a quel tipo di problematiche durante la successiva fase di progettazione.
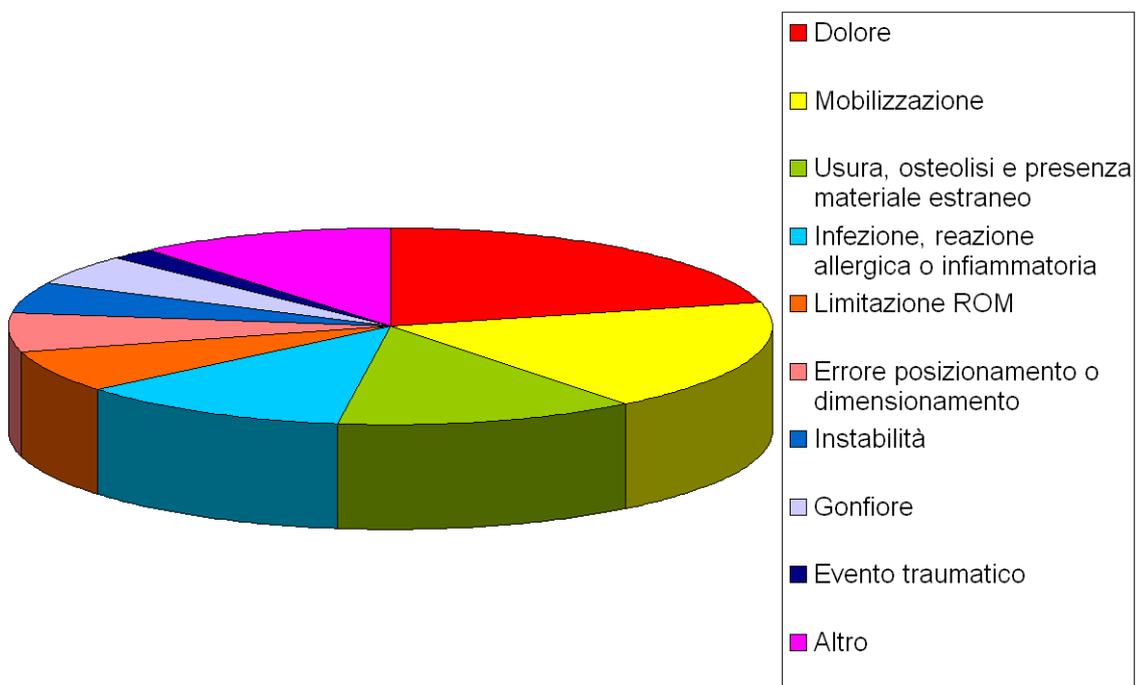
Fig. 2.15. Riepilogo risultati analisi MAUDE

Ad ogni modo i report hanno confermato che l'usura, il debris del PE, l'osteolisi, la presenza di materiale estraneo e la mobilizzazione dei componenti, sono le cause principali del fallimento di un dispositivo, insieme a dolore, infezioni e gonfiore che possono comunque essere legati all'usura e alla presenza di materiale estraneo.

2.3 Analisi articoli scientifici

Come ultima analisi prima della stesura delle specifiche di progetto, sono stati vagliati i più recenti articoli scientifici in materia di protesi totale di ginocchio, in

modo da avere un ulteriore mezzo di confronto tra le caratteristiche e le prestazioni dei vari dispositivi esistenti per redigere specifiche di progetto che scaturiscano da scelte dettate da considerazioni di carattere scientifico.
I più recenti articoli bibliografici in materia di dispositivi per artroplastica totale di ginocchio riguardano sostanzialmente:

- confronti tra dispositivi a inserto fisso e isnerto mobile;
- tipologie di polietilene;
- confronto tra protesi con fissaggio cementato e non cementato;
- trattamento dei legamenti;
- follow up a breve e medio termine;
- cinematica dei dispositivi;
- confronto tra dispositivi hi – flex e "standard";
- confronti tra modelli differenti: cinematica, follow up e pressioni di contatto;
- proprietà meccaniche di CoCrMo e Ti6Al4V.

Temi trasversalmente studiati, trattano:

- l'osteolisi dovuta al debris del PE causato a sua volta da un'eccessiva usura del materiale;
- la sempre più giovane età dei pazienti sottoposti all'intervento;
- la necessità di un range di movimento in flesso – estensione sempre maggiore.

Tra gli articoli che confrontano i dispositivi a inserto fisso e mobile, solo due sono decisamente a favore dell'inserto mobile in quanto si dimostra che l'usura del PE è un terzo nell'inserto mobile rispetto al fisso e garantisce una cinematica più simile al ginocchio normale [50]. Inoltre nei pazienti cui è stato impiantato un dispositivo con inserto mobile, il miglioramento del range di flesso – estensione è maggiore [30]. In altri articoli che trattano lo stesso argomento non è dimostrata alcuna differenza significativa tra le due tipologie di inserto [15, 21, 39, 57, 73], con qualche distinguo per cui si rileva un maggiore rollback nelle protesi a inserto fisso [57] e un migliore allineamento postoperatorio per i dispositivi a inserto mobile [15, 21]. È curioso notare che la base di questi studi ha origine dall'ipotesi che l'inserto mobile presenti usura minore. Tuttavia a oggi non sono disponibili articoli

in cui l’analisi abbia un follow up tale da affermare la superiorità di una tipologia di inserto rispetto all’altro.

Negli articoli che trattano le differenti tipologie di PE, è emerso che le tipologie più recenti non presentano limitazioni d’utilizzo. In particolare è riportato che il PE highly cross linked (HXLPE) presenta resistenza all’usura abrasiva, adesiva e alla laminazione migliore rispetto al classico UHMWPE [42]. In questo studio sia HXLPE sia UHMWPE sono del tipo GUR1050, tipologia anche confrontata con il PE *Hi – fax 1900* usato fino al 2004. Il risultato è chiaramente a favore della tipologia più recente che presenta un’usura inferiore del 7% [67]. In un altro studio invece il PE utilizzato è del tipo GUR1020 ed anche in questo caso il confronto è tra HXLPE (*X3* di Stryker) e UHMWPE, il risultato è che l’usura di *X3* è ridotta del 68% rispetto al PE convenzionale. Inoltre è stato messo in evidenza che con *X3* l’usura è tre volte inferiore nei dispositivi PS rispetto a quelli che prevedono il mantenimento del legamento crociato [71].
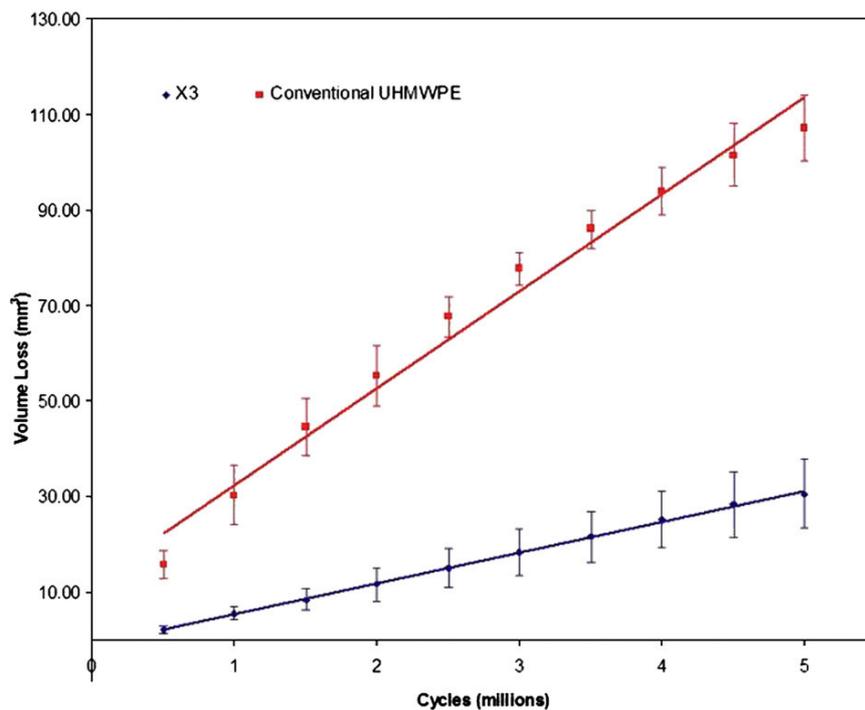
Fig. 2.16. Confronto dell’ usura tra HXLPE (X3) e UHMWPE

La modalità ideale di fissaggio rimane ancora controversa, soprattutto per quanto riguarda i pazienti con meno di sessant’anni. Si rileva, mediante valutazioni

cliniche e radiologiche, che il tempo di stabilizzazione dell'impianto è più lungo per gli impianti cementati [19]; per contro il problema maggiore relativo al fissaggio non cementato è la mobilizzazione asettica dell'impianto dovuta alla non osteointegrazione [10].

Il trattamento del legamento crociato posteriore è chiaramente esposto in due studi [26, 60] in cui sono riepilogate le possibili operazioni:

- mantenimento (impianto CR) per preservare l'anatomia, la funzione e la cinematica, specialmente per quanto riguarda il rollback;
- eliminazione per permettere un bilanciamento dei tessuti molli o una correzione di deformità;
- sostituzione con un inserto PS;
- lacerazione parziale dell'inserzione tibiale per ottenere una tensione ottimale.

Il confronto tra questi trattamenti non rileva tuttavia differenze significative [59, 62] se non per il fatto che l'ultimo trattamento comporta maggiore dolore e un range di flesso – estensione minore. La stabilità risulta maggiore negli impianti PS, così come il miglioramento in flessione, mentre la lassità tissutale è maggiore quando il legamento è asportato.

Gli studi analizzati che presentano risultati di follow up [9, 12, 27, 34, 53, 55, 70] sono compiuti su dispositivi e tempistiche differenti tra loro, risulta quindi difficile confrontare i risultati. Comunque ciò che accomuna questi studi è il miglioramento del range di movimento e il buon livello di soddisfazione globale dei pazienti, fattori che stanno a indicare che, ad oggi, l'intervento di protesizzazione del ginocchio presenta un buon outcome.

Come già accennato, negli ultimi anni la richiesta di maggiore flessione è sempre più insistente, sia per ragioni sociali e religiose, sia per avere maggior confort nelle azioni quotidiane e per l'età sempre più bassa dei pazienti che necessitano uno stile di vita attivo.

Indicazioni di massima per un disegno del componente femorale che permetta una flessione fino a 155°, prevedono che per garantire il roll – back, la porzione posteriore dei condili sia più sottile e più arrotondata rispetto ad un impianto "standard" [64]. Due studi [35, 72] valutano le differenze di cinematica tra

componenti femorali a raggio singolo e raggio multiplo. Nel primo sono state fatte valutazioni sulla geometria e la cinematica dei femori di cadavere ed è risultato che ci sono differenze sostanziali tra il ginocchio sano e le articolazioni con protesi a raggio singolo. A conferma, nel secondo articolo, si afferma che in pazienti con protesi a raggio singolo, durante test di sit – to – stand (alzata dalla sedia), esistono movimenti di adattamento compensatorio, assenti nell'altra categoria di dispositivi e che non rispecchiano la cinematica fisiologica dell'articolazione.
Dopo un follow up di due anni sono stati valutati il range in flessione e le risposte a specifici questionari cui hanno risposto pazienti con protesi hi – flex e altri con dispositivi "standard", ma non ci sono state differenze statisticamente significative tra i due gruppi [41]. Inoltre pazienti con un'ottima flessione preoperatoria mostrano miglioramenti indipendenti dalla tipologia di protesi.
In un'analisi [58] orientata a valutare quale, tra i dispositivi più recenti, abbia pressioni di contatto minori e aree di contatto maggiori, è risultato che l'area di contatto maggiore spetta a *Biomet Vanguard RP HI – FLEX*[4] fino a 110° di flessione. In particolare l'area di questo dispositivo è massima a 0° di flessione e decresce con l'aumentare dell'ampiezza del movimento. Un meccanismo analogo si ha anche per *DePuy Sigma RP – F*. Il modello *Zimmer NexGen* invece mostra aree di contatto pressoché costanti in tutto il range di movimento. Per quanto riguarda le pressioni di contatto, il valore minore si ha per *Biomet Vanguard RP HI – FLEX* fino a 135° di flessione. In tutti i modelli, fino a 110° di flessione con un carico di 3600N, forza cui è sottoposto il ginocchio durante il cammino o la discesa delle scale, lo sforzo rimane comunque inferiore 21 MPa, limite di snervamento del UHMWPE.

[4] Per questo modello particolare di *Vanguard*, non sono disponibili informazioni sul sito Biomet. Tuttavia, essendo i componenti di tutte le versioni di questo dispositivo intercambiabili, si deduce che la geometria del componente femorale della versione hi – flex è la stessa della versione "standard" di *Vanguard* fino a una flessione di 145°. In sostanza varia semplicemente il design della parte posteriore dei condili, in quanto la conformità tra componente femorale e inserto a 0° di flessione è sempre di 1:1. (Brevetto n° 5.330.534)
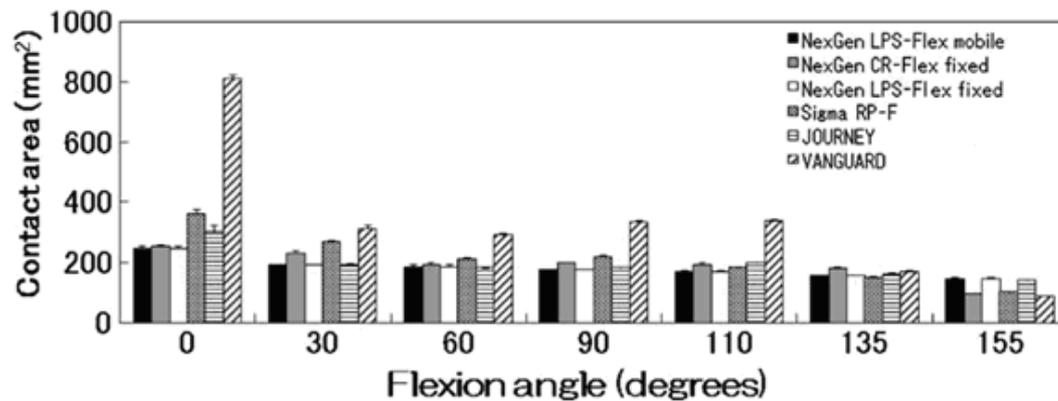
Fig. 2.17. Aree di contatto vs angolo di flessione

Come si può notare dall'analisi dei prodotti disponibili sul mercato, per quanto riguarda i materiali tutte le case produttrici internazionali preferiscono le leghe di cromo – cobalto a quelle di titanio. Una valutazione sulle differenze tra queste due leghe è fatta, anche se relativamente ad applicazioni di protesi d'anca, in un recente studio dove si rileva che il CoCrMo ha effettivamente prestazioni meccaniche migliori rispetto al Ti6Al4V [47]. In particolare, sono state valutate la capacità di carico a compressione, che è risultata maggiore del 38% nel CoCrMo, e la durata a fatica per la quale il componente in Ti6Al4V ha raggiunto un numero di cicli mille volte inferiore rispetto alla lega di cromo – cobalto.
Infine, è stato trovato un unico articolo [74] che fornisce indicazioni progettuali quantitative sul design di protesi ad inserto fisso per migliorare e ottimizzare la cinematica dei dispositivi.

2.4 Specifiche di progetto

Alla luce delle analisi svolte, ed in particolare della ricerca bibliografica, è chiaro che l'usura dell'inserto, unitamente a tutte le conseguenze che comporta, è la causa principale del fallimento di un dispositivo. È stato quindi deciso di progettare una protesi di ginocchio totale che riassuma i punti di forza dei modelli già esistenti, prestando particolare attenzione ai materiali, ma soprattutto alla geometria dei componenti .
Come anticipato, le scelte progettuali tengono principalmente conto dell'analisi svolta sui più recenti articoli scientifici in materia di protesi totale di ginocchio e

sulla gamma di modelli dei principali produttori di dispositivi per artroplastica, in modo da non progettare un dispositivo che rischi di non incontrare la domanda del mercato.

Entrando nel dettaglio, per quanto concerne i materiali, il CoCrMo è stato preferito al Ti6Al4V per le migliori proprietà meccaniche [47] sia per il componente tibiale sia per quello femorale. La geometria dei condili è stata scelta a raggio multiplo con l'obiettivo di ottenere una cinematica più simile all'articolazione sana [35, 72]; inoltre, come la maggior parte dei dispositivi in commercio, la congruenza tra condili femorali e inserto tibiale sarà di 1:1 in massima estensione, in modo da sfruttare tutta l'area di contatto disponibile limitando gli sforzi in gioco.

Per l'inserto è stato preferito il HXLPE rispetto al UHMWPE convenzionale per il minore rate di usura [42, 67]; mentre la discriminazione tra inserto fisso o mobile non è stata così semplice in quanto tra gli articoli vagliati non è emersa una netta superiorità, in merito all'usura del materiale, di una tipologia rispetto all'altra [15, 21, 39, 57, 73]. Inoltre pare che le case produttrici puntino più sul miglioramento delle prestazioni del PE (*Prolong*, *ArCom*, *E1*, *X3*, *Verilast* sono alcuni dei nomi commerciali di PE appositamente studiati per l'utilizzo in ambito protesico), piuttosto che sulla geometria o la cinematica dell'inserto: non esiste infatti alcun produttore che immetta sul mercato dispositivi unicamente a inserto fisso o a inserto mobile.

Non essendo ancora chiara la modalità ideale di fissaggio [10, 19], è stato scelto di utilizzare un fissaggio non cementato per il componente femorale, che verrà quindi rivestito di materiale poroso per consentire il processo di osteointegrazione, e un fissaggio cementato per il componente tibiale; in questo modo si andranno quindi a trattare gli aspetti progettuali di entrambe le modalità di fissaggio.

Per avere una gamma completa di dispositivi si è scelto di progettare dispositivi sia a mantenimento (CR) sia a rimozione (PS) del legamento crociato posteriore, adattando ad entrambe le applicazioni le geometrie dell'inserto e del componente femorale.

Per quanto riguarda le taglie si è deciso di creare cinque taglie differenti per ogni componente, tenendo conto degli studi condotti da Zimmer per la creazione della linea *Gender Solutions* che, tra le altre cose, si focalizza sulla relazione tra le

dimensioni antero – posteriori (AP) e medio – laterali (ML) dei condili femorali maschili e femminili.
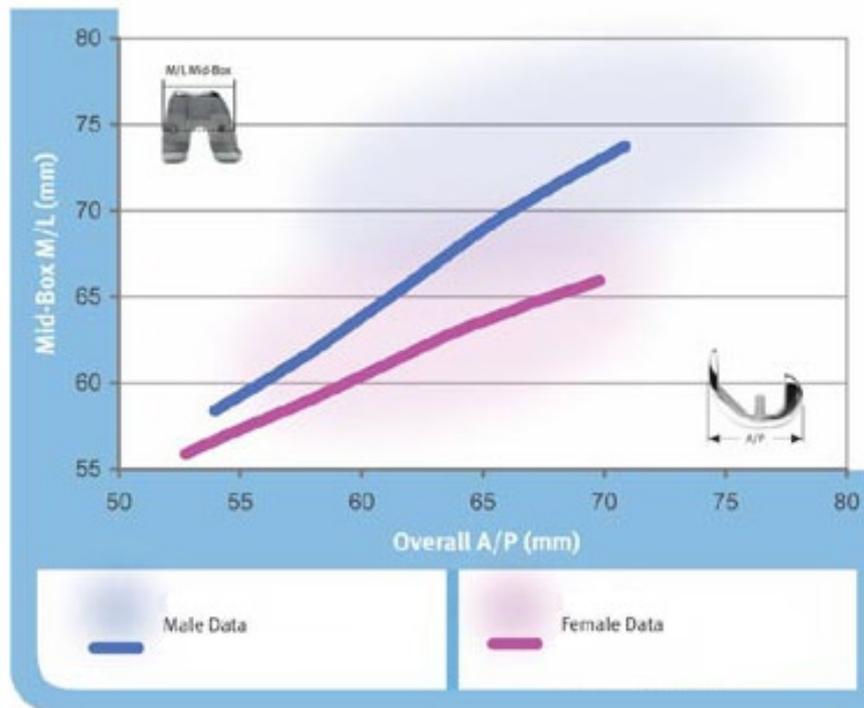
Fig. 2.18. Relazione dimensioni AP/ML

Riepilogando le specifiche di progetto in base ai componenti si ha:

- componente femorale in lega CoCrMo, a raggio multiplo, con rivestimento in materiale poroso, adatto al fissaggio non cementato e disponibile in cinque taglie differenti;
- inserto fisso in HXLPE con design sia per impianto PS sia CR, disponibile in cinque taglie e cinque spessori differenti;
- componente tibiale in lega CoCrMo, adatto al fissaggio cementato, disponibile in cinque taglie differenti.

Il passo successivo sarà quello di realizzare i disegni dei vari componenti e pianificare il processo produttivo, tenendo conto delle lavorazioni meccaniche e delle finiture superficiali necessarie all'ottimizzazione della compatibilità biomeccanica del dispositivo.

Progettazione del dispositivo e pianificazione del processo produttivo

---

Capitolo 3
Reverse Engineering e disegno CAD

3.1 Reverse Engineering [23, 51, 52]

La crescente competizione a livello mondiale unita all'esigenza di produrre beni d'alta qualità a basso costo, impongono alle aziende di presentare sul mercato prodotti pronti a soddisfare queste esigenze nel minor tempo possibile. In quest'ambito assumono un'importanza sempre più strategica le tecniche dette di "*time compression*": Rapid Prototyping, Rapid Tooling, Rapid Manufacturing e Reverse Engineering, tecniche che mirano tutte alla riduzione del "*lead time*" (tempo di attraversamento), cioè il tempo necessario ad un'azienda per soddisfare una richiesta del cliente.

La modellazione geometrica tridimensionale, ovvero l'insieme di metodologie utilizzate per definire le caratteristiche geometriche e topologiche di un oggetto, è ormai una tecnica di ampio uso nell'industria durante la fase di progettazione di nuovi prodotti.

Avere a disposizione un modello matematico tridimensionale dell'oggetto che si vuole realizzare fornisce un sostanziale miglioramento dell'efficienza delle fasi di progettazione. Questo processo di ricostruzione della "matematica" incognita è conosciuto col nome di *Reverse Engineering*, nome che proviene proprio dalla metodologia utilizzata che consente, partendo dal modello fisico, di risalire alla sua descrizione matematica.

Solitamente si è portati a pensare alla progettazione come un processo che ha inizio con delle idee, trasformate in un disegno 2D, o in un modello tridimensionale, e che termina con la generazione delle istruzioni necessarie alla trasformazione delle materie prime in quello che si vuole realizzare. Al contrario, nel Reverse Engineering, gli oggetti fisici sono acquisiti sotto forma di punti, mediante un opportuno sistema di rilevamento, e in seguito i dati raccolti sono elaborati in modo da ricreare il modello geometrico. Successivamente questo

primo modello può essere migliorato, utilizzando funzioni messe a disposizione da software dedicati.

3.1.1 Fasi del Reverse Engineering e sistemi di scansione

Un generico processo di Reverse Engineering è costituito da tre fasi: acquisizione dati, preprocessing e sviluppo del modello geometrico.
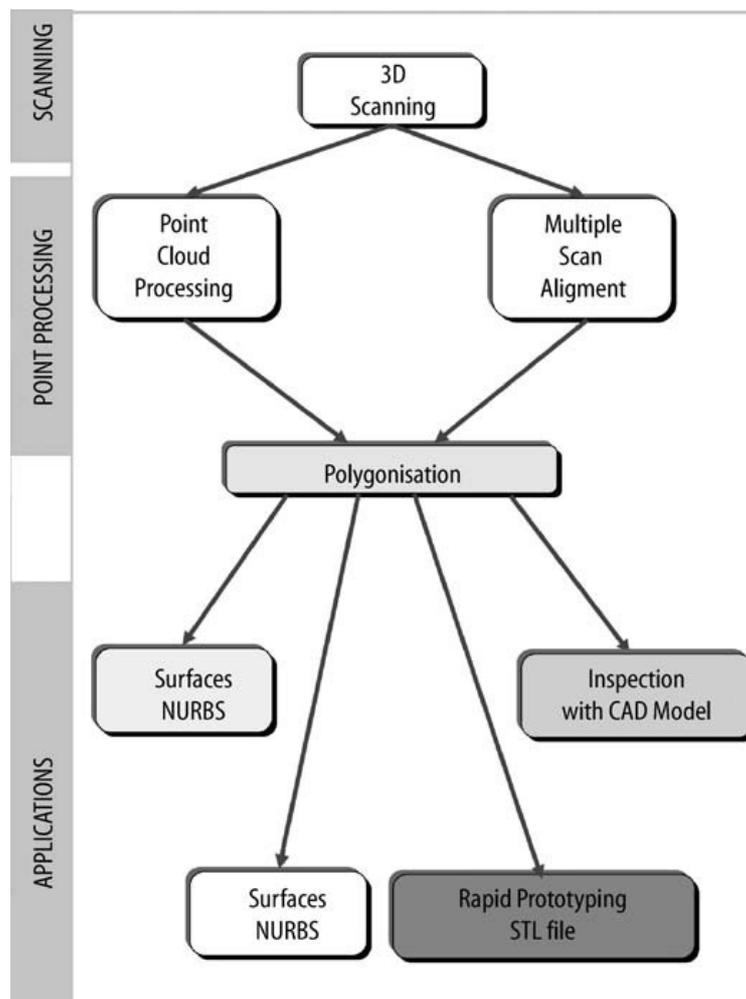
Fig. 3.1. Fasi del Reverse Engineering

La fase d'acquisizione dati prevede la scelta della strategia di scansione, la preparazione del componente e dalla scansione vera e propria per la raccolta delle informazioni che descrivono tutte le caratteristiche geometriche del componente. Gli scanner impiegati producono nuvole di punti che definiscono la geometria della superficie. Questi dispositivi di scansione possono avere due sistemi di rilevazione,

braccio articolato o macchina di misura a coordinate (CMM), e sono disponibili con sensori a contatto o senza contatto.

Un braccio articolato è un sistema altamente flessibile costituito da un braccio con cinque gradi di libertà movimentato manualmente da un operatore; il sensore che permette di rilevare la nuvola di punti della superficie analizzata è montato all'estremità del braccio.

Una CMM è un robot cartesiano che permette la movimentazione di una sonda (end effector) utilizzata abitualmente per l'ispezione dimensionale di manufatti. E' quindi un sistema di misura avente dai tre ai sei assi di movimentazione generalmente a controllo numerico. L'ispezione dimensionale di un oggetto, contenuto nel volume di lavoro della macchina, si realizza attraverso la movimentazione di un sensore in grado di rilevare un insieme di punti appartenenti alle superfici dell'oggetto. Attraverso la collezione delle coordinate di posizione dei punti rilevati e la loro successiva elaborazione software, è possibile ricostruire una rappresentazione matematica delle superfici dell'oggetto.
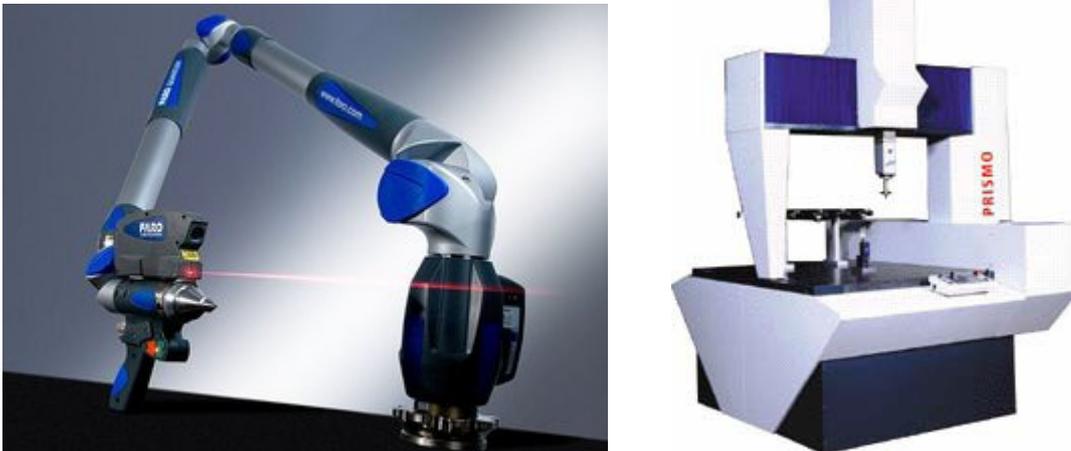
Fig. 3.2. Esempi di braccio articolato e CMM

La fase di preprocessing consiste in una serie d'operazioni svolte prima che il vero processo d'analisi dei dati abbia inizio. E' essenzialmente una trasformazione dei vettori contenenti i dati in ingresso in un nuovo set di vettori i cui elementi mantengono le caratteristiche rilevanti dei dati acquisiti, eliminano gli effetti

indesiderati presenti nella sequenza originale e rendono più facile la loro utilizzazione.

Le caratteristiche rilevanti comprendono tutte le informazioni intrinseche dei dati e lo scopo dell'analisi dei dati è proprio quello di scoprire e presentare queste caratteristiche in maniera significativa. Gli effetti indesiderati sono quelle situazioni che impediscono un uso corretto ed efficiente degli strumenti d'analisi, o che conducono alla generazione di risultati non accettabili.

Avendo a che fare con delle superfici, in seguito, avviene la *segmentazione*, un processo che si divide in tre operazioni:

- suddivisione del set iniziale di punti in sottogruppi, così che ogni sottogruppo contenga solo i punti appartenenti ad una particolare superficie;
- decisione su quale sia la classe di superfici a cui appartiene ciascun sottogruppo formato (superficie piana, cilindrica, ecc.);
- ricerca della superficie di quella particolare classe che meglio approssima i punti del sottogruppo considerato.

In tal modo, dalla sequenza densa di punti che si ha in ingresso, è ora possibile riconoscere le diverse superfici che descrivono il nostro oggetto e proseguire più ordinatamente all'elaborazione del modello CAD. L'acronimo sta per Computer Aided Design cioè progettazione assistita al calcolatore: con tale terminologia si intende l'uso di tecnologia software a supporto dell'attività di progettazione, in particolare di computer – grafica, che ha l'obiettivo di creare un modello, tipicamente 3D, di un oggetto.

Rimane tuttavia indispensabile un processo di ricostruzione e miglioramento delle curve che possono non avere una qualità accettabile. Per questo, una volta inseriti i dati acquisiti nel calcolatore, si procede con un *data fitting* per la ricostruzione e il miglioramento della qualità delle curve e delle superfici.

Lo sviluppo di un modello geometrico, nel caso in esame di un modello CAD, è la fase conclusiva di questo processo. Costruendo il modello di un oggetto, si crea una sua rappresentazione più conveniente per gli scopi che ci si è prefissati e più facile da manipolare ed analizzare. I metodi di modellazione geometrica sono una sintesi

di tecniche derivate dalla geometria analitica e descrittiva, dalla topologia, dalla teoria degli insiemi, dall'analisi numerica e dal calcolo vettoriale e matriciale.

3.1.2 Sensori di digitalizzazione

I sensori si differenziano tra loro per il principio di funzionamento, in particolare è possibile distinguere fra sensori a contatto, per i quali la rilevazione della presenza o assenza di materia in una zona avviene mediante il contatto fisico fra sensore e componente in questione, e sensori senza contatto, per i quali la rilevazione dei punti avviene senza il contatto fisico fra sensore e parte.
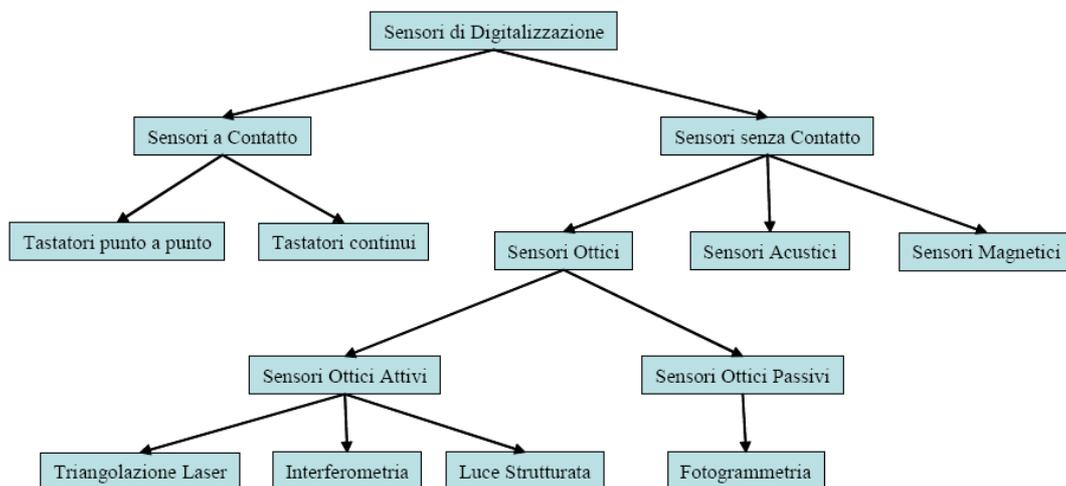
Fig. 3.3. Tipologie di sensori

I dispositivi a contatto utilizzano sonde che seguono automaticamente i contorni di una superficie. Tuttavia, le tempistiche di scansione variano in base alle dimensioni della parte da acquisire in quanto i punti sono generati in sequenza. Inoltre, per evitare che il contatto tra sonda e componente devi la registrazione di un punto durante il processo di scansione, all'interfaccia viene mantenuto un lieve grado di pressione che però limita l'applicazione di questo metodo (si pensi ad esempio a superfici morbide).

I dispositivi di scansione senza contatto impiegano laser, tecnologie ottiche e sensori CCD (Charge Coupled Device). Sebbene questi dispositivi acquisiscano grandi quantità di dati in un lasso di tempo relativamente breve e con elevata

precisione, l'impiego di sorgenti luminose ne limita l'impiego: l'oggetto da digitalizzare deve infatti avere una superficie opaca, non lucida, in modo che la luce incidente sia diffusa e non riflessa in un'unica direzione. Il problema è spesso risolto ricoprendo le superfici di polvere opacizzante (tipicamente spray di gesso in sospensione acquosa).

Il sensore di digitalizzazione utilizzato nel processo di Reverse Engineering relativo a questo lavoro è un sistema ottico attivo che acquisisce la forma dell'oggetto proiettando pattern di luce sull'oggetto stesso. Il principio di funzionamento prende il nome di triangolazione laser: un raggio laser colpisce la superficie e viene riflesso, il punto colpito viene messo a fuoco da lenti su un vettore CCD e, in base alla posizione del punto sul vettore, si può determinare la distanza della superficie.
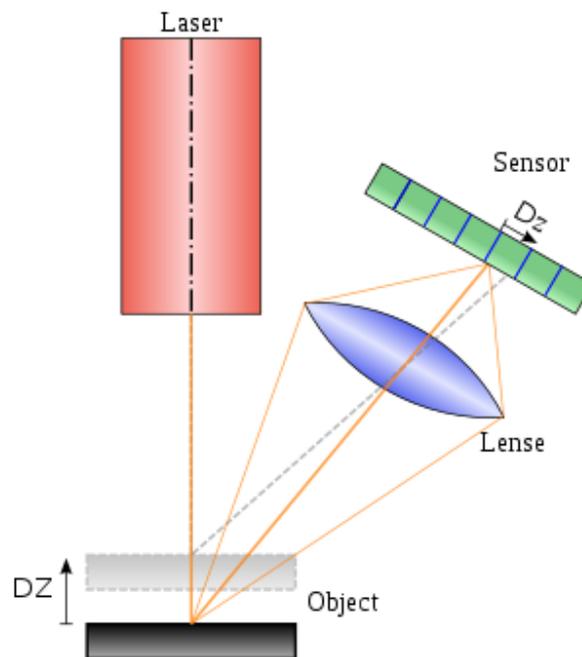
Fig. 3.4. Triangolazione laser

La semplice triangolazione può servire a calcolare un rilievo nel piano perché permette di misurare le variazioni d'altezza da punto a punto. Spostando il sensore sull'oggetto, o con più sensori correlati rivolti verso l'oggetto da diverse direzioni, si può rilevare l'intera superficie.

3.2 Risultati del Reverse Engineering

I software di Reverse Engineering forniti attualmente con i sistemi d'acquisizione richiedono l'intervento o la supervisione del progettista. I dati raccolti dal sensore sono in forma di punti nello spazio, per lo più non utilizzabili direttamente da software CAD[5], e servono quindi delle trasformazioni che, partendo dalla nuvola di punti, diano come risultato un file CAD.

Il primo passo è la trasformazione della nuvola di punti in una superficie. Il risultato è un file ".stl" tramite il quale si riesce a visualizzare il componente come un solido la cui superficie è stata discretizzata in triangoli. La struttura di un file ".stl" consiste nelle coordinate 3D dei vertici dei triangoli e di un vettore per descrivere l'orientazione della normale alla superficie di ciascun triangolo.

Il risultato raggiunto dopo questa prima trasformazione è apprezzabile nelle immagini sottostanti.

Fig. 3.5. Visualizzazione dei file ".stl"

La fase successiva implica la conversione del file ".stl" in un formato adatto per essere modellato da un software CAD, in modo da creare il dispositivo corrispondente alle specifiche di progetto. Per questa trasformazione è stato usato il software *Geomagic Studio* che consente di omogeneizzare la superficie "a triangoli" di un file ".stl" facendo un *fitting* mediante interpolazione di superfici

[5] Il software utilizzato per visualizzare e modellare i file CAD in questo progetto è *SolidWorks*

quadrangolari, dette *patches* ("pezze"), che rendono migliore la rappresentazione di superfici continue.
Successivamente il file è stato salvato nel formato standard IGES (*Initial Graphics Exchange Specification* – Descrizione di Scambio di Grafica Iniziale) che consente lo scambio di dati, file grafici e informazioni tra sistemi CAD.
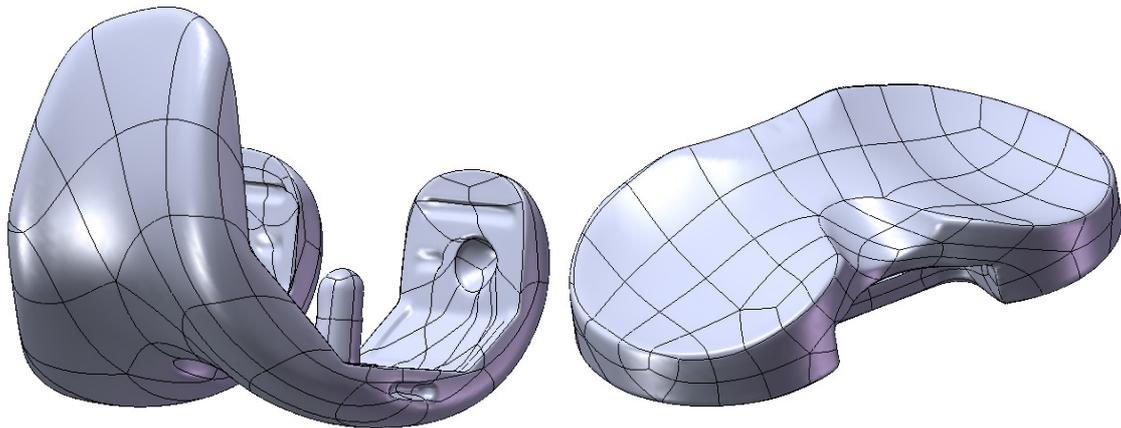
Fig. 3.6. Visualizzazione dei file IGES

Avendo a disposizione i file IGES, è possibile importare i solidi con *SolidWorks* e modificarli in modo da creare i componenti corrispondenti alle specifiche di progetto; *SolidWorks* possiede infatti un tool (*FeatureWorks*) che permette di risalire alle funzioni utilizzate per creare un solido importato, come se fosse stato modellato con il CAD stesso.
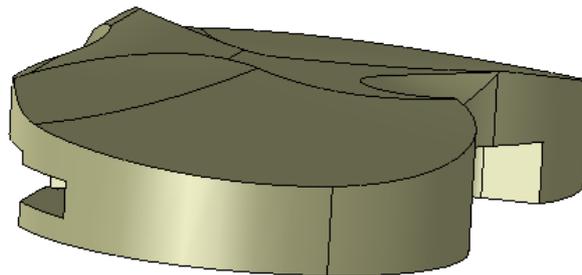
Fig. 3.7. Visualizzazione dell'inserto in formato IGES importato in SolidWorks

Tuttavia questa operazione non ha avuto buon esito per quanto riguarda il componente femorale, molto probabilmente a causa della geometria complessa dello scudo femorale; quindi è stata presa la decisione di cambiare le specifiche di

progetto, focalizzando l'attenzione solo verso una protesi adatta ad un impianto che mantenga la funzionalità del legamento crociato (CR), in modo da non modificare il componente femorale.

3.3 Realizzazione disegni CAD

L'obiettivo del processo di Reverse Engineering effettuato è in primo luogo quello di ottenere facilmente la geometria dei componenti in modo da avere una base per la creazione dei modelli CAD; in particolare sono di fondamentale importanza i raggi di curvatura dei condili femorali e della superficie dell'inserto.

Come già detto, il componente femorale non verrà modificato, mentre per quanto riguarda l'inserto, è stata modificata la porzione dell'inserto a contatto con il piatto tibiale per cambiare il metodo di bloccaggio dell'inserto stesso.

L'inserto della protesi selezionata per la scansione presenta un sistema di bloccaggio abbastanza complesso che permette di posizionare inserti di diverse taglie su uno stesso piatto tibiale. Tuttavia nel progetto in esame, ad ogni taglia d'inserto n'è associata una di piatto tibiale, quindi è possibile creare un meccanismo di bloccaggio meno complesso e più intuitivo: l'inserto sarà semplicemente appoggiato sul piatto tibiale che presenterà una bordatura spessa pochi millimetri in grado di bloccare le rotazioni dell'inserto. L'inserto quindi, presenterà nella porzione a contatto con il piatto tibiale il "negativo" della bordatura.
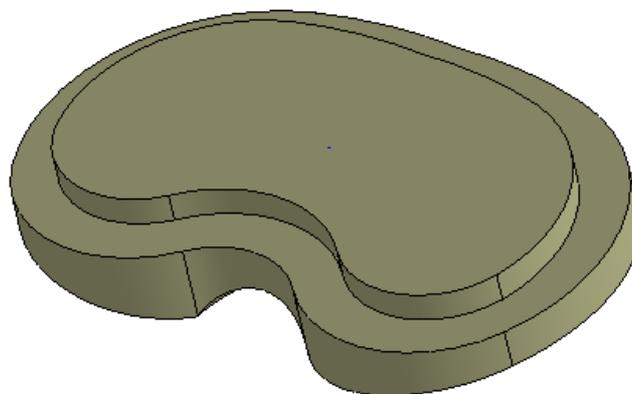
Fig. 3.8. Dettaglio della porzione inferiore dell'inserto

Tenendo conto delle modifiche effettuate nella porzione inferiore dell'inserto, è stato disegnato il componente tibiale. La realizzazione di questo elemento consta di due fasi: la creazione del piatto vero e proprio, che deve consentire il perfetto inserimento e bloccaggio dell'inserto, e del fittone, cioè la porzione che andrà ad inserirsi nel canale midollare. La prima fase è decisamente semplice e consiste nel creare un solido partendo dalle linee generatrici della porzione inferiore dell'inserto.
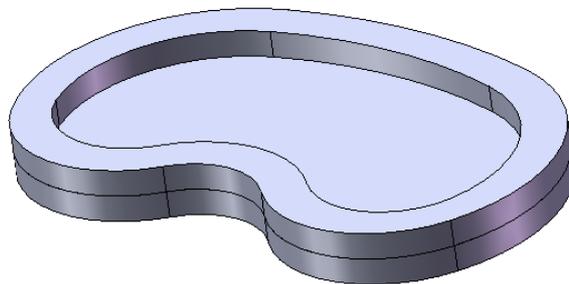
Fig. 3.9. Piatto tibiale

Per quanto riguarda lo stelo, si è pensato di ricreare una geometria simile a quelle della *Scorpio NRG* e della *Triathlon* che presentano uno stelo cilindrico e due alette laterali con scanalature longitudinali che hanno la funzione di aumentare la superficie di contatto tra protesi e cemento per migliorare la stabilità dell'impianto.
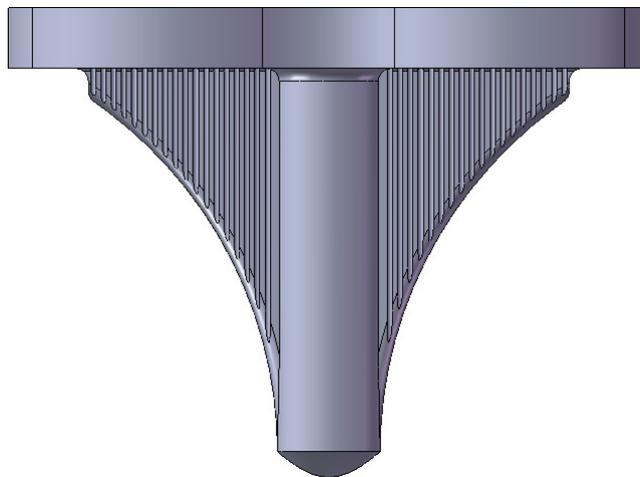
Fig. 3.10. Vista frontale del componente tibiale

Avendo a disposizione i disegni, le fasi successive prevedono la pianificazione del processo produttivo, dalla fornitura delle materie prime alle finiture meccaniche, dei trattamenti di sterilizzazione e confezionamento e la relativa valutazione economica dei costi di produzione.

Capitolo 4
Processo di produzione

4.1 Fasi del processo produttivo [18]

Qualsiasi oggetto che ci circonda è stato realizzato mediante processi di fabbricazione e di montaggio con macchine e organizzazione del lavoro, che lo hanno portato alla forma corrente. La produzione avviene in aziende industriali dove, in base a considerazioni di carattere tecnico e economico, viene deciso il tipo di processo da attuare e i metodi con cui realizzarlo.

Il processo produttivo avviene tipicamente in due fasi: fabbricazione dei componenti e assemblaggio. Nella prima vengono eseguite le lavorazioni che modificano la forma, le dimensioni e lo stato superficiale di parti singole, mentre nella seconda fase di montaggio vengono realizzate tutte le operazioni di unione di parti singole per formare un assieme. In questo progetto sono necessarie fasi d'assemblaggio, in quanto ciascun componente della protesi è una parte singola e l'unione delle tre parti avviene durante l'atto operatorio.

Entrando nel merito del processo produttivo necessario per creare la protesi di ginocchio disegnata, si mostrano di seguito le lavorazioni, i trattamenti e i procedimenti speciali tipici a cui sarà sottoposto il dispositivo medico oggetto di studio, definendo un processo produttivo per ogni componente.

- Componente femorale
  - Formatura per microfusione
  - Lavorazione per asportazione tramite fresatura
  - Lucidatura delle superfici a contatto con l'inserto
  - Rivestimento mediante tecnica Plasma Spray delle superfici a contatto con l'osso
  - Lavaggio

- Confezionamento in blister
  - Sterilizzazione con ossido di etilene
- Piatto tibiale
  - Formatura per microfusione
  - Lavorazione per asportazione tramite fresatura
  - Lucidatura delle superfici a contatto con l'inserto
  - Sabbiatura delle superfici a contatto con il cemento
  - Lavaggio
  - Confezionamento in blister
  - Sterilizzazione con ossido di etilene
- Inserto
  - Lavorazione per asportazione tramite fresatura
  - Lavaggio
  - Confezionamento in blister
  - Sterilizzazione mediante radiazioni

4.2 Formatura e lavorazioni meccaniche

Nei paragrafi successivi saranno trattati i processi necessari a creare la forma e le dimensioni dei componenti, prima dell'esecuzione dei trattamenti di finitura superficiale.

4.2.1 Microfusione [18]

Le geometrie riproducibili con questo metodo possono essere molto complesse poiché il modello viene fatto in materiali plasmabili come le cere. Nel sistema, si ottengono i modelli iniettando o colando cere o miscele di cere in una forma cava primaria preventivamente ottenuta. Successivamente canali di colata, alimentazione e attacchi di colata vengono montati, mediante fusioni locali realizzate con una spatola calda, su singoli modelli per realizzare il modello finale. Segue poi la fase di rivestimento per l'ottenimento delle forme di colata. Sono possibili due approcci: *investment casting* o *ceramic shell molding process*.
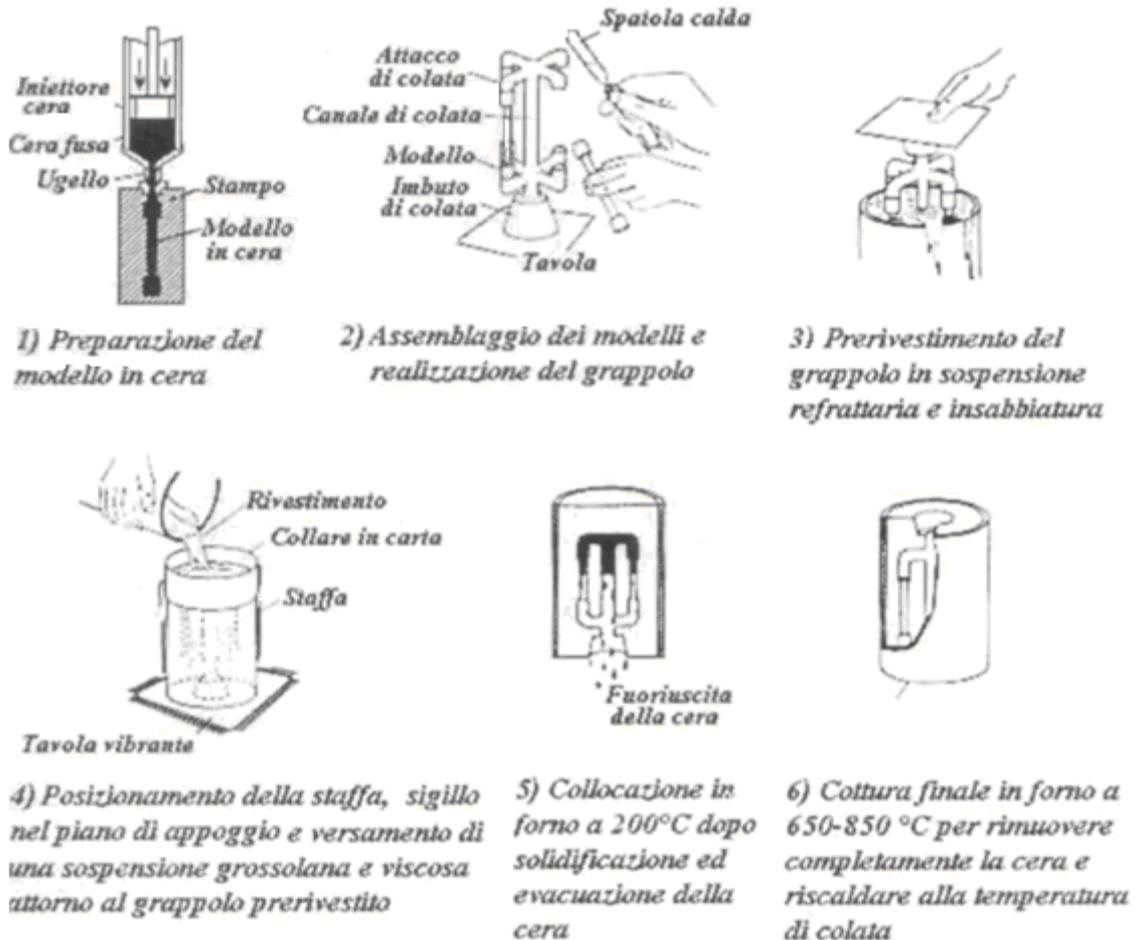
Fig. 4.1. Fasi del investment casting

Nel primo, il modello assemblato in precedenza viene prerivestito mediante immersione in una sospensione refrattaria di acqua e silicati, si cosparge poi di sabbia ed infine viene messo in un contenitore riempito di una miscela refrattaria che deve riempire tutte le cavità del modello. In seguito una dolce vibrazione della forma consente alla miscela di stiparsi omogeneamente. Quando la forma ha raggiunto un'opportuna consistenza, si procede con l'eliminazione della cera mettendo la forma in una stufa a circa 100 °C. La cera fonde e fuoriesce dall'apposito canale lasciando il negativo del modello. Prima della colata, la forma viene portata a 700 °C – 1000 °C, per permettere le trasformazioni fisico – chimiche che conferiscono alla forma un'opportuna resistenza meccanica. Successivamente avviene la colata a forma calda: maggiore è la temperatura, maggiore sarà la fluidità del metallo colato e quindi la capacità di riempire gli

spessori più sottili; viceversa se si vuole aumentare la velocità di solidificazione, la temperatura va ridotta.
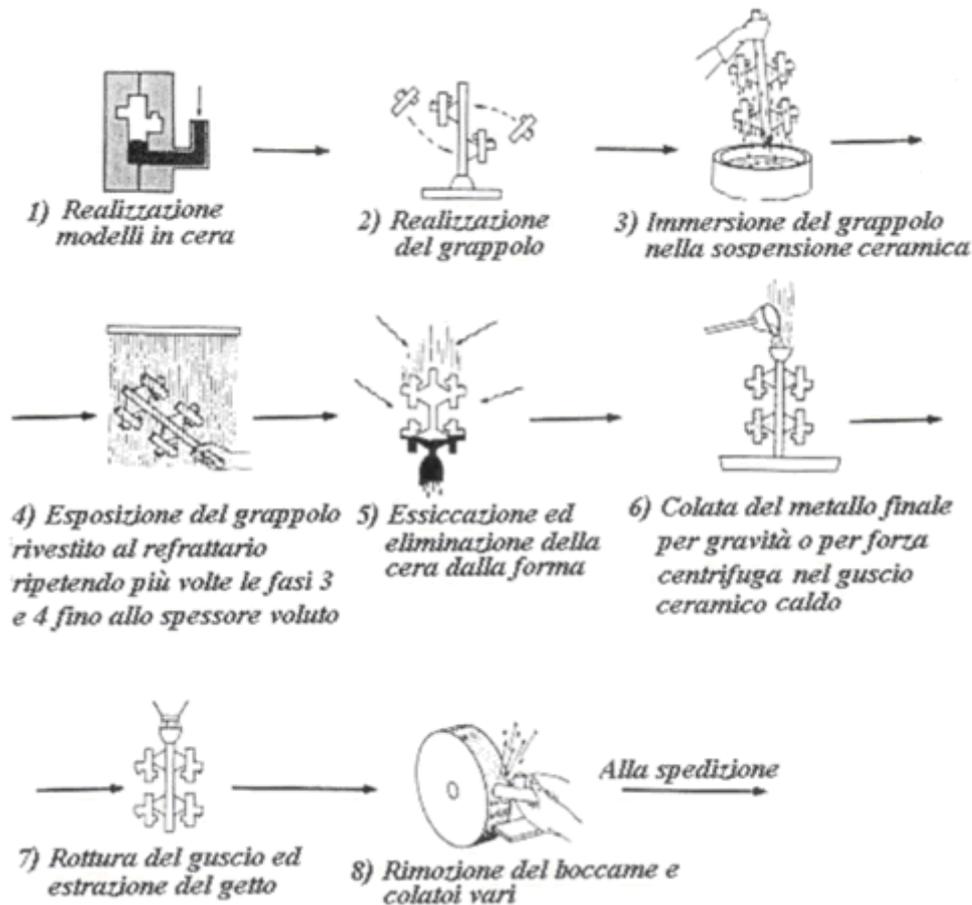
Fig. 4.2. Fasi del ceramic shell molding process

Il secondo approccio differisce dal precedente per il fatto che il modello si immerge in una sospensione ceramica per formare un primo strato che sarà poi rivestito esponendo il modello a diverse applicazioni di refrattario granulare fino ad ottenere un guscio di spessore adeguato. La forma viene quindi essiccata e scaldata per far fuoriuscire la cera. Infine il metallo viene colato nella forma ancora calda. Questo metodo, rispetto al *investment casting*, ha il vantaggio di eliminare l'impiego di contenitori metallici e forme pesanti difficili da demolire.
Con questa tecnica è possibile creare sia il componente femorale sia quello tibiale. Nonostante la geometria complessa del componente femorale non influisca sulla precisione del metodo, in quanto il modello per la forma di stampo viene fatto in

materiali molto malleabili come le cere, per ridurre al minimo ogni imperfezione, sarà necessaria una lavorazione (spiegata nei paragrafi successivi) per asportazione di truciolo mediante fresatrice a controllo numerico.

4.2.2 Fresatura [24]

La fresatura è la lavorazione alle macchine utensili destinata alla produzione di superfici piane, di scanalature di profilo semplice o complesso, di incavi, etc. per mezzo di un utensile rotativo a tagliente multiplo chiamato fresa che opera asportando piccoli trucioli; i taglienti entrano in azione successivamente, con piccoli valori di avanzamento, assicurando un buon grado di finitura.
La macchina utensile su cui è montata la fresa si chiama fresatrice e non è altro che un motore su cui è fissata, tramite un mandrino, la fresa. Il principio di funzionamento è lo stesso del trapano, tuttavia nella fresatrice l’azione di taglio è sul lato della fresa e non sulla punta.

Fig. 4.3. Esempi di frese

Le fresatrici possono essere controllate manualmente o con sistemi computerizzati: in questo caso la macchina viene definita “a controllo numerico”

(CNC). La maggior parte dei centri di lavoro controllati da numericamente sono dotati di movimento verticale del mandrino in grado di realizzare incisioni, sculture e lavorazioni di grandissima precisione. Le macchine CNC più avanzate sono dotate di testate orientabili. Questo consente di inclinare l'utensile rispetto a tutti i piani di lavoro rendendo possibile realizzare figure molto complesse. Le teste inclinabili permettono anche di ottimizzare la lavorazione consentendo di lavorare con l'utensile inclinato rispetto al piano d'avanzamento, evitando di utilizzare la parte dell'utensile a velocità zero (centro di rotazione della fresa). Lo sfruttamento ottimale delle caratteristiche di queste macchine può avvenire attraverso appositi accessori per copiatura e stampi oppure via computer, attraverso una catena di programmi: prima si crea con il CAD un oggetto, che poi viene passato al CAM (Computer Aided Manufactoring) che si incarica di creare il programma per la realizzazione su una data macchina, e infine il programma viene eseguito dalla macchina creando l'oggetto materiale.

Praticamente tutte le macchine CNC moderne sono "a circuito chiuso" (retroazionato): ogni asse è dotato di encoder rotativi che permettono al controllo di conoscere in ogni istante la posizione della testa di lavorazione rispetto al pezzo.

Fig. 4.4. Esempio di fresatrice CNC

Come già detto, per quanto riguarda l'inserto, la fresatura è l'unica lavorazione necessaria per creare il componente: il PE viene fornito in barre, fatto a piccoli tranci e immediatamente lavorato.

4.3 Processi di finitura superficiale

Con finitura superficiale si intende una vasta gamma di processi industriali che alterano la superficie di un manufatto per ottenere una certa proprietà.
In generale vengono usati processi di finitura per migliorare l'aspetto, l'adesione, la saldabilità, la resistenza alla corrosione e all'usura, la durezza, la conducibilità elettrica, oppure per eliminare sbavature e imperfezioni superficiali e controllare l'attrito di superficie. In alcuni casi queste tecniche sono utilizzate per ripristinare le dimensioni originali o per riparare un componente.
I processi di finitura superficiale possono essere classificati in base a come influenzano il pezzo; troviamo quindi finiture di rimozione o di aggiunta. Nel caso in esame, lucidatura e sabbiatura sono trattamenti di rimozione, mentre il rivestimento mediante Plasma Spray è di aggiunta.

4.3.1 Lucidatura e sabbiatura

La lucidatura è un processo di finitura che prevede la levigatura della superficie di un pezzo usando un materiale abrasivo per migliorare l'aspetto di un elemento, prevenire la contaminazione, rimuovere l'ossidazione, creare una superficie riflettente o prevenire la corrosione.
Solitamente la lucidatura si presenta come un processo a più stadi in cui si usa un abrasivo sempre meno ruvido fino a quando la finitura raggiunge il livello desiderato. I primi passi servono per eliminare i difetti superficiali come pozzi, incisioni, linee e graffi, mentre gli abrasivi più fini lasciano tracce che non sono visibili ad occhio nudo.
La tipologia di materiale abrasivo usato dipende dalle caratteristiche meccaniche del pezzo da trattare: su metalli ad alta resistenza a trazione si usa generalmente ossido di alluminio, mentre per materiali duri e fragili trova applicazione il carburo di silicio.

Nel progetto in esame, saranno sottoposti a lucidatura tutte le superfici dei componenti tibiale e femorale che andranno a contatto con l'inserto in PE, in modo da limitare l'attrito all'interfaccia.
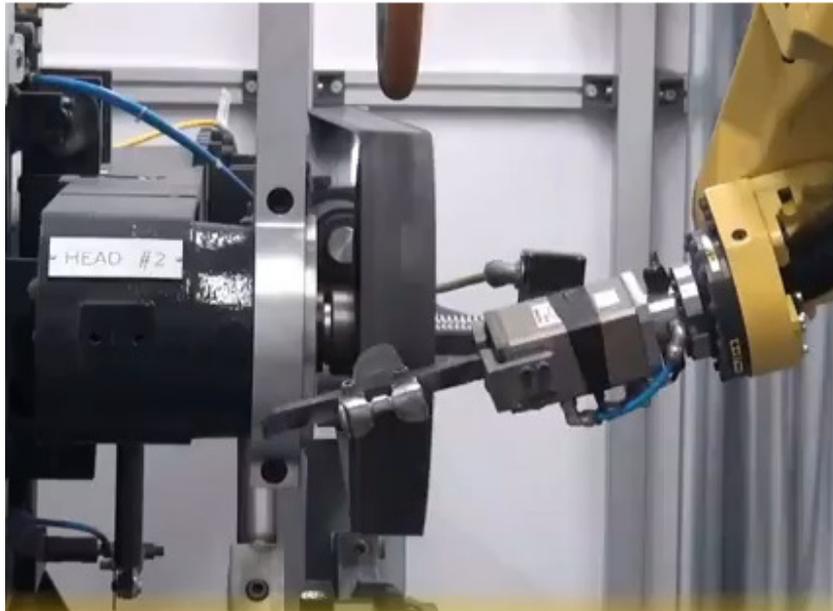
Fig. 4.5. Esempio di lucidatura automatizzata di un componente femorale

La sabbiatura è un'operazione che consiste nel far impattare della graniglia abrasiva (tipicamente sabbia silicea) su una superficie con l'obiettivo di erodere lo strato più superficiale di un materiale, variando la rugosità superficiale del pezzo in base alla grandezza della graniglia utilizzata.

Con *profilo di sabbiatura* si intende il grado di rugosità che si ottiene mediante sabbiatura. Secondo la normativa DIN 4768 i parametri utilizzati per controllare la rugosità superficiale di una superficie sabbiata sono la rugosità media e la rugosità totale; la prima è la media aritmetica dei valori assoluti di tutte le creste e le valli misurate lungo il tratto campione, mentre la rugosità totale è la distanza tra la cresta più alta e la valle più profonda misurate lungo il tratto campione.

In relazione a questo progetto, la sabbiatura risulta particolarmente utile per creare un'interfaccia che aumenti il *grip* tra cemento e piatto tibiale.

4.3.2 Rivestimento mediante Plasma Spray [63]

La tecnica Plasma Spray è un processo di rivestimento in cui un materiale metallico o ceramico in forma di polvere viene fuso e spruzzato, mediante gas ionizzato in fase plasma, sulla superficie di un altro materiale target. Nel dettaglio, il materiale da depositare viene introdotto in un getto di plasma, dove la temperatura è dell'ordine di 10000 K, fuso istantaneamente e accelerato verso il substrato dove rapidamente solidifica creando un deposito.
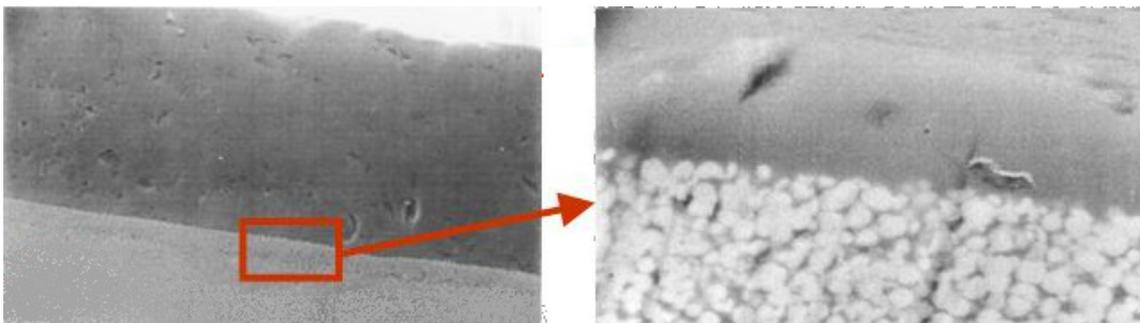
Fig. 4.6. Dettaglio dell'interfaccia tra substrato e deposito

La tecnica utilizzata per creare un rivestimento poroso di polveri di titanio sul CoCrMo è la VPS (Vacuum Plasma Spray). Questo processo si effettua in genere in un range di temperature e pressione controllate tra 39 °C/120 °C, per evitare danni termici al substrato, e 13/65 Pa per creare il "vuoto".
La porosità viene a crearsi perché il materiale fuso, a causa dell'accelerazione subita, non si deposita omogeneamente sul target, ma sotto forma di lamelle tra le quali sono presenti zone di vuoto.

4.4 Procedimenti speciali

Dopo le lavorazioni meccaniche sul componente trattato restano tipicamente residui oleosi, grassi, metallici e calcarei che devono essere ridotti al minimo per evitare che reagiscano con il corpo umano una volta che i componenti sono impiantati. Inoltre tali materiali impiantati nel corpo umano devono essere sterili per evitare l'insorgere di infezioni. Il confezionamento dei dispositivi medici destinati ad essere sterilizzati riveste quindi un ruolo primario, dal momento che

deve garantire il mantenimento della sterilità del materiale contenuto fino al momento dell'utilizzo.
Le tecniche di lavaggio, confezionamento e sterilizzazione devono quindi essere tali da non compromettere le caratteristiche meccaniche e fisico – chimiche del materiale. Per questo i dispositivi medici devono essere sottoposti ad una severa ispezione che garantisca l'adeguata decontaminazione, lavaggio e asciugatura, nonché integrità, dei dispositivi stessi.

4.4.1 Lavaggio e confezionamento [87, 88]

Il lavaggio più adeguato per i dispositivi medici è quello a ultrasuoni che sfrutta il principio della cavitazione ultrasonora.
Una lavatrice a ultrasuoni è composta da un generatore elettronico di ultrasuoni che produce un segnale compreso tra 20 kHz e 60 kHz che pilota dei trasduttori piezoelettrici i quali trasformano il segnale elettrico in una vibrazione meccanica che viene trasferita al mezzo liquido (tipicamente acqua con detergente) contenuto nella vasca di lavaggio creando onde di pressione che fanno oscillare le microbolle di gas disciolte nel liquido. Quando le microbolle durante la fase di compressione raggiungono il loro raggio minimo consentito, implodono improvvisamente, generando così un'enorme energia d'urto tra il liquido e la superficie da pulire. Questo fenomeno di implosione rapido è chiamato cavitazione ultrasonora. Data l'elevata frequenza di oscillazione del trasduttore piezoelettrico, le onde d'urto generate raggiungono ogni parte di superficie di un solido immerso durante il processo di lavaggio.
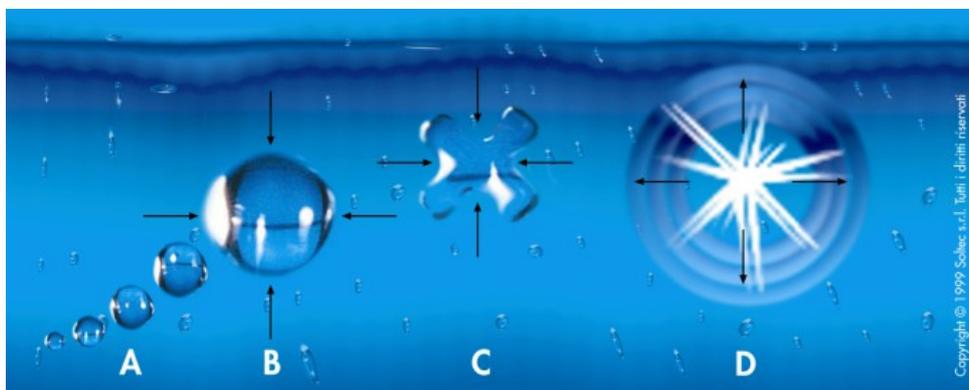
Fig. 4.7. Fenomeno di cavitazione ultrasonora

Dopo un tempo sufficiente di lavaggio, il componente viene risciacquato, per eliminare ogni traccia di detergente, e asciugato prima di essere confezionato.
Il confezionamento è il processo attraverso il quale viene creato un involucro chiuso, adatto a contenere il dispositivo e tale da permettere la penetrazione e il contatto dell'agente sterilizzante con il componente da trattare, conservando la sterilità e riducendo il rischio di contaminazione al momento dell'utilizzo; non secondaria è la praticità di apertura.
Le modalità e i materiali per il confezionamento di dispositivi medici sono svariati; per questo progetto si è deciso di confezionare i componenti in doppio blister in PE sigillato con chiusura in TYVEK. Il confezionamento in blister permette di monitorare (EN ISO 11607:2006) in modo costante il livello di biocontaminazione del prodotto ed il suo grado di pulizia. In particolare il TYVEK è un materiale sintetico impermeabile ai liquidi, ma altamente traspirante, fabbricato partendo da fibre di HDPE (PE ad alta densità) con diametro compreso tra 0.5 μm e 1 μm.
Il confezionamento avviene in appositi locali classificati in base alla densità e alla dimensione delle particelle, detti *camere bianche* in cui la pressione e le polveri presenti nell'aria sono fortemente monitorate e mantenute a determinati livelli.

Class	maximum particles/m³						FED STD 209E equivalent
	≥0.1 μm	≥0.2 μm	≥0.3 μm	≥0.5 μm	≥1 μm	≥5 μm	
ISO 1	10	2					
ISO 2	100	24	10	4			
ISO 3	1,000	237	102	35	8		Class 1
ISO 4	10,000	2,370	1,020	352	83		Class 10
ISO 5	100,000	23,700	10,200	3,520	832	29	Class 100
ISO 6	1,000,000	237,000	102,000	35,200	8,320	293	Class 1000
ISO 7				352,000	83,200	2,930	Class 10,000
ISO 8				3,520,000	832,000	29,300	Class 100,000
ISO 9				35,200,000	8,320,000	293,000	Room air

Tab. 4.1. Classificazione delle camere bianche (ISO 14644)

4.4.2 Sterilizzazione con ossido di etilene [32, 63, 92]

L'ossido d'etilene $(CH_2)_2O$ a pressione atmosferica e temperatura ambiente è un gas tossico che inattiva tutti i tipi di microrganismi, incluse le spore dei batteri e dei virus.

I due atomi di carbonio e quello d'ossigeno sono uniti insieme in un anello instabile che in particolari condizioni si apre e inizia una reazione di alchilazione[6] con componenti cellulari biologicamente vitali per il metabolismo e la riproduzione, in particolar modo con gli acidi nucleici.
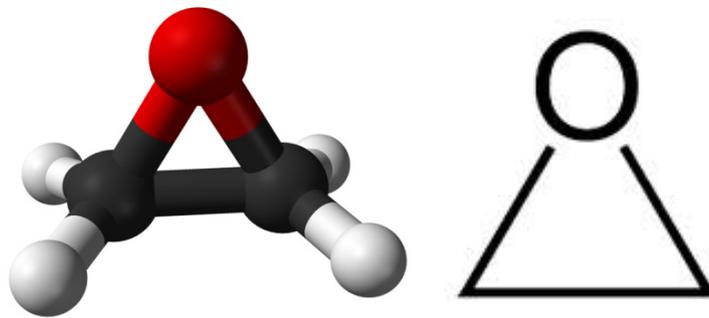
Fig. 4.8. Struttura dell'ossido d'etilene

L'azione sterilizzante dell'ossido d'etilene (EtO) è principalmente influenzata da quattro parametri:

- concentrazione;
- umidità relativa;
- temperatura;
- durata dell'esposizione.

L'azione antimicrobica dell'EtO è "dose – dipendente": se si tengono fissi i valori di temperatura e umidità relativa, il tasso di inattivazione dei microrganismi è direttamente proporzionale alla concentrazione del gas, fino al raggiungimento di un plateau di concentrazione, oltre il quale l'azione del gas resta pressoché invariata.

Per poter esercitare il suo effetto sterilizzante l'EtO ha bisogno di un valore ottimale di umidità relativa che si aggira tra il 35 % e il 60 % a seconda del ciclo di

[6] Sostituzione di un atomo di idrogeno con un gruppo R.

sterilizzazione scelto; l'acqua è infatti un reattivo che partecipa alle reazioni di alchilazione dell'EtO in quanto ne apre l'anello epossidico. Inoltre, l'EtO favorisce la permeazione dell'acqua attraverso polimeri apolari, come il PE.

Anche la temperatura influisce notevolmente l'efficacia sterilizzante dell'EtO: per ogni incremento di 10°C della temperatura, il tasso di inattivazione delle spore raddoppia.
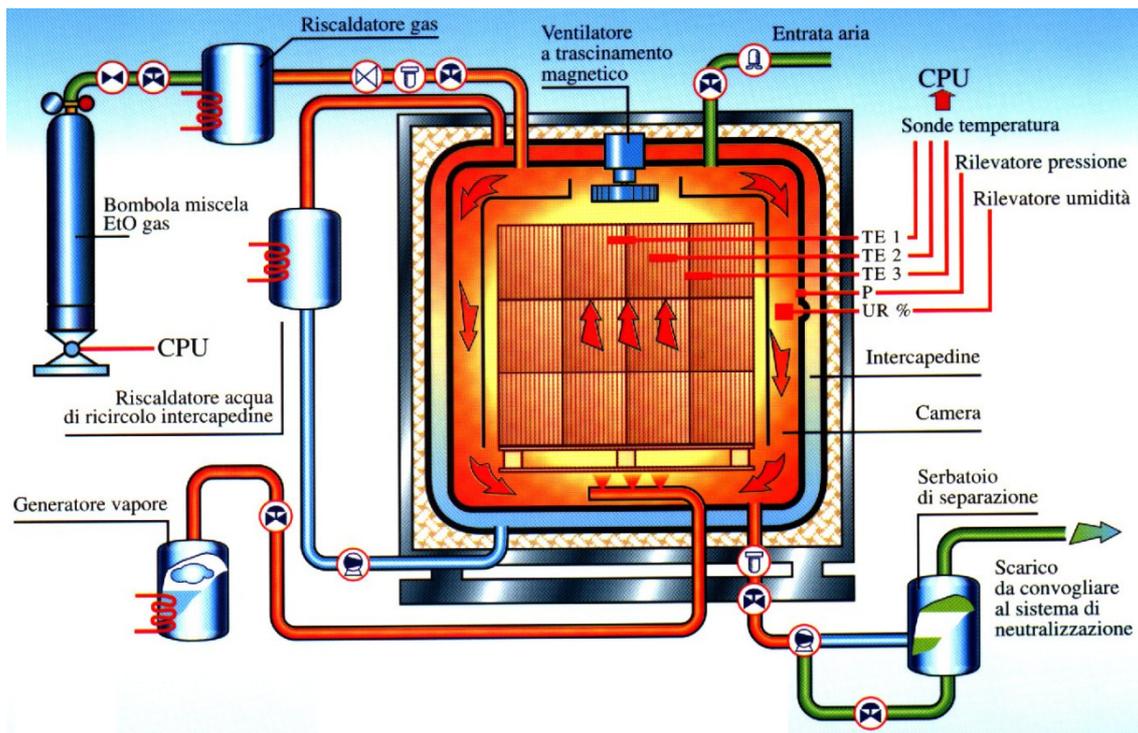
Fig. 4.9. Schema funzionale autoclave ad EtO

Il protocollo per un ciclo di sterilizzazione prevede 18 ore di precondizionamento al 65% di umidità relativa, 5 ore di esposizione all'EtO a 40 kPa seguite da 18 ore di ventilazione forzata a 50 °C/60 °C [38].

Gli svantaggi legati a questo tipo di sterilizzazione sono intrinsecamente legati alla natura tossica ed infiammabile del gas, alla notevole durata dei cicli di sterilizzazione e alla possibilità di permanenza di residui di EtO nei materiali sterilizzati. In particolare è probabile che siano presenti EtO e suoi derivati (cloridrica etilenica e glicole etilenico) nell'aria umida condensata sul prodotto e sui materiali di confezionamento. La quantità dei residui dipende in parte dal prodotto, in base al materiale, alla geometria e al metodo di confezionamento e in

parte dai parametri del ciclo di sterilizzazione. Per questo motivo, il processo di sterilizzazione viene costantemente monitorato e in particolare, come indicatore biologico, si valuta il *bioburden* cioè la popolazione di microrganismi vitali presenti su un prodotto: minore è questo valore, maggiore è l'efficacia della sterilizzazione.

4.4.3 Sterilizzazione mediante radiazioni [33]

La sterilizzazione con radiazioni è un metodo a "bassa temperatura" utilizzabile per prodotti termolabili che alterano o perdono le proprie qualità per azione del calore.

Le radiazioni possono essere classificate in corpuscolate o elettromagnetiche. Le prime sono i raggi α e β, i protoni e i neutroni, mentre le seconde possono essere infrarosse, visibili, ultraviolette (UV), raggi X o γ.

Un'altra classificazione delle radiazioni le divide in eccitanti e ionizzanti. Quando le radiazioni più ricche di energia interagiscono con gli atomi, riescono ad espellerne gli elettroni più esterni causando la ionizzazione degli atomi. Queste radiazioni vengono dette ionizzanti e sono i raggi α, β, γ, X, i protoni e i neutroni accelerati. D'altra parte, le radiazioni che non hanno energia sufficiente ad espellere gli elettroni delle orbite esterne, provocano un aumento del livello energetico degli atomi con cui interagiscono. Per questo motivo sono dette eccitanti.

Le radiazioni utilizzabili nei processi di sterilizzazione sono:

- raggi β;
- raggi γ;
- raggi UV.

Gli effetti delle radiazioni ionizzanti a livello molecolare possono essere diretti o indiretti. I primi avvengono direttamente sulle molecole sensibili e hanno effetti sulle proteine e sugli acidi nucleici, mentre gli effetti indiretti dipendono dai radicali prodotti nell'interazione tra radiazione ionizzante e acqua cellulare (radiolisi dell'acqua).

Le proteine sottoposte agli effetti diretti delle radiazioni ionizzanti subiscono un riassestamento delle cariche elettriche e l'ossidazione dei gruppi S che portano la proteina a denaturarsi causando la perdita della proprie attività.

L'azione delle radiazioni ionizzanti sugli acidi nucleici (DNA) causa la rottura dei filamenti portando alla frammentazione dei cromosomi.

Gli effetti indiretti delle radiazioni ionizzanti sono la conseguenza di ossidoriduzioni[7] il cui bersaglio sono un'altra volta le proteine, gli acidi nucleici e gli acidi grassi insaturi che compongono le membrane cellulari. Nei batteri, così come in genere in tutte le cellule, il danno indotto dalle radiazioni ionizzanti si esprime in una serie di reazioni chimiche che culminano con la morte della cellula.

Al giorno d'oggi diversi sono i produttori di protesi che utilizzano come metodo di sterilizzazione per i componenti in PE le radiazioni ionizzanti, in particolare i raggi γ. Tra i principali troviamo Biomet, DePuy, Howmedica, Johnson & Johnson, Stryker e Sulzer Orthopaedics [37, 56].

I raggi γ sono emessi da isotopi radioattivi, tipicamente di ^{60}Co o raramente di ^{137}Cs. Ciascun atomo di ^{60}Co che si disintegra, per il bombardamento di neutroni sul ^{59}Co, emette una particella β con energia fino a 300keV e due fotoni γ di 1.17MeV e 1.33MeV producendo un atomo stabile di ^{60}Ni.

Uno dei vantaggi offerti dalla sterilizzazione a raggi γ è l'altissimo potere di penetrazione di queste radiazioni. Inoltre le radiazioni γ producono radicali liberi nel PE che nelle reazioni chimiche secondarie portano ad una combinazione di cross – linking e scissioni della catena polimerica. Il cross – linking è utile per ridurre l'usura, mentre la scissione della catena produce una riduzione delle proprietà meccaniche. In generale se la radiazione avviene in presenza di ossigeno la scissione è predominante rispetto al cross – linking, quando invece è condotta in un ambiente inerte, come in presenza di azoto, il cross – linking è prevale sulla scissione [37].

Entrando nel dettaglio, l'ossigeno presente durante la sterilizzazione o diffuso nel PE durante l'immagazzinamento, può reagire con i radicali liberi creati dalla radiazione causando una degradazione ossidativa che riduce il peso molecolare e la resistenza alla frattura causando l'aumento di densità, rigidezza e fragilità.

[7] Con il termine ossidoriduzione si descrivono tutte quelle reazioni chimiche in cui cambia il numero di ossidazione degli atomi, vale a dire il numero di elettroni ceduti o acquisiti durante una reazione chimica.

Queste modifiche influenzano negativamente anche la resistenza all'usura. Al contrario se la quantità di ossigeno presente durante la sterilizzazione è molto limitata, le radiazioni portano alla formazione di legami C-C tra molecole di PE adiacenti (cross – linking) che migliorano notevolmente la resistenza all'usura. Al fine di mantenere i benefici del cross – linking, riducendo i rischi dell'ossidazione, diversi produttori hanno messo a punto un processo di sterilizzazione a raggi γ in un ambiente a bassa concentrazione di ossigeno [56].
Tipicamente la temperatura della camera di sterilizzazione è compresa tra 25°C e 45°C. Secondo la normativa ISO 11137, le protesi ortopediche devono essere sterilizzate con raggi di almeno $25kGy = 25\frac{kJ}{kg}$ (soglia per abbattere la radio resistenza della spore del *bacillus pumilus*), ma tipicamente ogni campione riceve una dose di radiazioni pari a 30kGy che comporta un aumento di temperatura sulla superficie di circa 20°C. Essendo il calore specifico dell'UHMWPE pari a $1.5\frac{J}{g\,K}$, non si escludono surriscaldamenti locali, tuttavia il coefficiente di trasmissione termica è di $0.33\frac{W}{m\,K}$, di conseguenza la temperatura del campione non è omogenea e varierà da 45°C a 65°C. Dopo la sterilizzazione, i componenti in PE vengono mantenuti a temperatura ambiente per un tempo sufficiente a rendere omogenea la temperatura. Durante l'applicazione della protesi, il dispositivo si trova, ovviamente, a circa 37°C [11].

Capitolo 5
Valutazione economica

5.1 Raccolta dati

La valutazione economica assume una rilevanza fondamentale nell'ambito di un progetto in quanto rappresenta uno strumento in grado di determinare la fattibilità del progetto. È necessario infatti che il dispositivo progettato abbia un futuro commerciale e quindi possa essere venduto. Questo tipicamente non accade se il prezzo di vendita non è competitivo con gli altri dispositivi già presenti sul mercato.

Per raccogliere i dati necessari all'analisi economica del progetto sono state interpellate diverse figure professionali appartenenti sia a un ambito industriale generico sia al più specifico settore del *medical device*. Unitamente ad un'indagine relativa ai costi medi delle prestazioni "da officina", di particolare rilevanza sono risultate le informazioni fornite consultando responsabili di produzione e progettisti senior. I risultati delle interviste compiute sono riepilogati nel seguente elenco puntato:

- l'approvvigionamento della lega CoCrMo e la fusione dei componenti, ha un costo di 80€ al pezzo per quantità inferiori ai 1000 pezzi, di 40€ fino a 3000 pezzi e di 32€ per quantità maggiori;
- gli stampi per la fusione del componente femorale hanno un costo di 6000€ per ogni taglia;
- gli stampi per la fusione del componente tibiale hanno un costo di 4000€ per ogni taglia;
- la manutenzione degli stampi per la fusione viene effettuata ogni 10000 pezzi ed ha un costo di 6000€ sia per tutti gli stampi femorali sia per quelli tibiali;

- l'approvvigionamento e il taglio delle barre di PE hanno un costo di 60€/Kg_{PE};
- l'utilizzo di una macchina da fresa ha un costo variabile tra 40€/ora e 60€/ora manutenzione compresa;
- l'attrezzaggio[8] di una fresatrice ha un costo compreso tra 50€ e 60€ ogni lotto;
- il tempo di fresa per ogni componente femorale è stimato in 10min;
- il tempo di fresa per ogni componente tibiale è stimato in 30 min;
- il tempo di fresa per ogni inserto è stimato in 40 min;
- la lucidatura dei componenti metallici ha un costo variabile tra 20€/ora e 30€/ora;
- il tempo di lucidatura per ogni componente femorale è stimato in 30 min;
- il tempo di fresa per ogni componente tibiale è stimato in 10 min;
- il rivestimento in ossido di titanio mediante tecnica del Plasma Spray ha un costo di 8€/pezzo;
- l'uso di una sabbiatrice ha un costo di 40€/ora;
- il tempo di sabbiatura di un componente tibiale è stimato in 5min;
- ogni tipologia di afferraggio[9] ha un costo di 10000€;
- la manutenzione degli afferraggi ha un costo di 600€ ogni 1000 pezzi;
- la marcatura laser ha un costo di 1€/pezzo;

[8] Con il termine attrezzaggio si intende l'insieme delle operazioni di preparazione che servono a predisporre una macchina, una stazione di lavoro o una linea per realizzare un determinato prodotto.

[9] Gli afferraggi sono collegamenti impiegati per unioni a carattere provvisorio e di facile scioglimento utilizzati per fissare il componente alle macchine per lucidatura, sabbiatura e rivestimento delle superfici. Il costo non è trascurabile, in quanto si pone particolare cura nella finitura delle superfici che vengono a contatto con il pezzo in modo da garantire la ripartizione delle sollecitazioni e limitare gli scorrimenti riducendo l'usura.

- il lavaggio e l’asciugatura dei componenti metallici ha il costo di 1€/pezzo;
- il lavaggio e l’asciugatura dell’inserto ha un costo maggiorato del 20% rispetto a quello dei componenti metallici[10];
- gli stampi per il blister di confezionamento hanno un costo di 5000€ per ogni tipologia di componente;
- i blister hanno uno costo di 5€/pezzo per lotti fino a 1000 pezzi e di 2€/pezzo per lotti più grandi;
- il blister esterno con copertura in TYVEK ha uno costo di 5€ per lotti fino a 1000 pezzi e di 3€ per lotti più grandi;
- un’ora di camera bianca, attrezzaggi e manutenzione inclusi, ha un costo di 60€;
- una macchina semi – automatica consente di confezionare 100 pezzi in 4 ore;
- un ciclo di sterilizzazione mediante ossido di etilene cha un costo di 500€;
- il volume utile dell’autoclave dell’azienda intervistata è di 17000 litri;
- un ciclo di sterilizzazione mediante radiazioni ha un costo di 15€ e consente di sterilizzare 10 pezzi;
- uno strumentario per l’impianto ha un costo di produzione di 15000€ e necessita di manutenzione ogni 300 impianti ad un costo pari al 10% di quello di produzione;
- il tempo di produzione di un lotto varia da 60 a 90 giorni.

È possibile ora rielaborare i dati raccolti e stimare il costo relativo alla sola produzione del dispositivo.

5.2 Analisi economica dei costi di produzione

L’analisi proposta in questo paragrafo tiene conto dei costi massimi relativi alla produzione industriale del dispositivo in esame.

[10] Per le materie plastiche il tempo di asciugatura è maggiore.

Innanzitutto è opportuno suddividere i costi di produzione in costi fissi e costi variabili. La differenza tra queste due tipologie di costo risiede nel fatto che i costi fissi, rispetto a quelli variabili, sono indipendenti dalla quantità di dispositivi prodotti e dalla dimensione del lotto di produzione.
Tra i costi fissi si trovano quindi la produzione degli stampi per la fusione e per il confezionamento in blister e gli afferraggi per le macchine utensili.

Stampi componente femorale	$6000\ \frac{€}{taglia}(5\ taglie\ dx + 5\ taglie\ sx)$	60000€
Stampi componenti tibiale	$4000\ \frac{€}{taglia}(5\ taglie)$	20000€
Stampi blister	$5000\ \frac{€}{componente}(3\ componenti)$	15000€
Afferraggi lucidatura	$10000\ \frac{€}{componente}(2\ componenti)$	20000€
Afferraggi Plasma Spray	$10000\ \frac{€}{componente}(1\ componenti)$	10000€
Afferraggi sabbiatura	$10000\ \frac{€}{componente}(1\ componenti)$	10000€
		135000€

Tab. 5.1. Calcolo dei costi fissi

Per quanto riguarda i costi variabili, come detto, questi dipendono dalla quantità di pezzi prodotti e/o dalle dimensioni del lotto. È opportuno quindi valutare questi costi riferendosi ad una grandezza tipica del processo di produzione: la dimensione del lotto identificata con la variabile *x*.
Per comodità, l'analisi viene svolta in base ai processi necessari per ogni tipologia di componente. Inoltre la costante $F = \begin{cases} 80 & x < 1000 \\ 40 & 1000 \leq x < 3000 \\ 32 & x \geq 3000 \end{cases}$, tiene conto dei differenti costi relativi a approvvigionamento e fusione del CoCrMo.

Componente femorale		
Materiale + fusione	$F\ \frac{€}{pezzo}\ x \frac{pezzi}{lotto}$	$F\ x \frac{€}{lotto}$
Manutenzione stampi	$\frac{6000}{10000} \frac{€}{pezzo}\ x \frac{pezzi}{lotto}$	$0.6\ x \frac{€}{lotto}$
Fresatura	$10 \frac{min}{pezzo}\ 60 \frac{€}{ora} \frac{1}{60} \frac{ora}{min}\ x \frac{pezzi}{lotto}$	$10\ x \frac{€}{lotto}$
Attrezzaggio fresa	$60\ \frac{€}{lotto}$	$60 \frac{€}{lotto}$
Lucidatura	$30 \frac{min}{pezzo}\ 30 \frac{€}{ora} \frac{1}{60} \frac{ora}{min}\ x \frac{pezzi}{lotto}$	$15\ x \frac{€}{lotto}$
Manutenzione lucidatura	$\frac{600}{1000} \frac{€}{pezzo}\ x \frac{pezzi}{lotto}$	$0.6\ x \frac{€}{lotto}$
Plasma Spray	$8\ \frac{€}{pezzo}\ x \frac{pezzi}{lotto}$	$8\ x \frac{€}{lotto}$
Manutenzione Plasma Spray	$\frac{600}{1000} \frac{€}{pezzo}\ x \frac{pezzi}{lotto}$	$0.6\ x \frac{€}{lotto}$
Marcatura laser	$1 \frac{€}{pezzo}\ x \frac{pezzi}{lotto}$	$x \frac{€}{lotto}$
Lavaggio + asciugatura	$1 \frac{€}{pezzo}\ x \frac{pezzi}{lotto}$	$x \frac{€}{lotto}$
Blister	$2 \frac{€}{pezzo}\ x \frac{pezzi}{lotto}$	$2\ x \frac{€}{lotto}$
Blister + TYVEK	$3\ \frac{€}{pezzo}\ x \frac{pezzi}{lotto}$	$3\ x \frac{€}{lotto}$
Camera bianca	$60 \frac{€}{ora}\ \frac{4}{100} \frac{ore}{pezzi}\ x \frac{pezzi}{lotto}$	$2.4\ x \frac{€}{lotto}$
Sterilizzazione con EtO[11]	$500 \frac{€}{lotto}$	$500 \frac{€}{lotto}$
		$\mathbf{[560\ + (44.2 + F)\ x] \frac{€}{lotto}}$

Tab. 5.2. Calcolo dei costi variabili: component femorale

[11] Ipotizzando che le dimensioni della confezione di un componente siano 10cm x 10cm x 5cm e che il 20% del volume utile dell'autoclave sia lasciato libero per le operazioni di manovra si ottiene:

$$\frac{num.confezioni}{ciclo} = \frac{17 \cdot 10^3 l - 20\% = 13600 l = 13{,}6 \cdot 10^6 \text{cm}^3}{(10 \cdot 10 \cdot 5) \frac{cm^3}{confezione}} = 27200\ > 15000 \text{ (cfr. § 5.3)}$$

Componente tibiale		
Materiale + fusione	$F\ \frac{€}{pezzo}\ x \frac{pezzi}{lotto}$	$F\ x \frac{€}{lotto}$
Manutenzione stampi	$\frac{6000}{10000} \frac{€}{pezzo}\ x \frac{pezzi}{lotto}$	$0.6\ x \frac{€}{lotto}$
Fresatura	$30 \frac{min}{pezzo}\ 60 \frac{€}{ora} \frac{1}{60} \frac{ora}{min}\ x \frac{pezzi}{lotto}$	$30\ x \frac{€}{lotto}$
Attrezzaggio fresa	$60\ \frac{€}{lotto}$	$60 \frac{€}{lotto}$
Lucidatura	$10 \frac{min}{pezzo}\ 30 \frac{€}{ora} \frac{1}{60} \frac{ora}{min}\ x \frac{pezzi}{lotto}$	$5\ x \frac{€}{lotto}$
Manutenzione lucidatura	$\frac{600}{1000} \frac{€}{pezzo}\ x \frac{pezzi}{lotto}$	$0.6\ x \frac{€}{lotto}$
Sabbiatura	$5 \frac{min}{pezzo}\ 40 \frac{€}{ora}\ \frac{1}{60} \frac{ora}{min}\ x \frac{pezzi}{lotto}$	$3.\overline{3}\ x \frac{€}{lotto}$
Manutenzione sabbiatura	$\frac{600}{1000} \frac{€}{pezzo}\ x \frac{pezzi}{lotto}$	$0.6\ x \frac{€}{lotto}$
Marcatura laser	$1 \frac{€}{pezzo}\ x \frac{pezzi}{lotto}$	$x \frac{€}{lotto}$
Lavaggio + asciugatura	$1 \frac{€}{pezzo}\ x \frac{pezzi}{lotto}$	$x \frac{€}{lotto}$
Blister	$2 \frac{€}{pezzo}\ x \frac{pezzi}{lotto}$	$2\ x \frac{€}{lotto}$
Blister + TYVEK	$3\ \frac{€}{pezzo}\ x \frac{pezzi}{lotto}$	$3\ x \frac{€}{lotto}$
Camera bianca	$60 \frac{€}{ora} \frac{4}{100} \frac{ore}{pezzi}\ x \frac{pezzi}{lotto}$	$2.4\ x \frac{€}{lotto}$
Sterilizzazione con EtO	$500 \frac{€}{lotto}$	$500 \frac{€}{lotto}$
		$\boldsymbol{[560\ +\ (49.5\overline{3} + F)\ x] \frac{€}{lotto}}$

Tab. 5.3. Calcolo dei costi variabili: component tibiale

Inserto		
Materiale + taglio[12]	$0.3\,x\,\frac{€}{lotto}$	$0.3\,x\,\frac{€}{lotto}$
Fresatura	$40\,\frac{min}{pezzo}\;60\,\frac{€}{ora}\;\frac{1}{60}\frac{ora}{min}\;x\,\frac{pezzi}{lotto}$	$40\,x\,\frac{€}{lotto}$
Attrezzaggio e manutenzione fresa	$60\,\frac{€}{lotto}$	$60\,\frac{€}{lotto}$
Marcatura laser	$1\,\frac{€}{pezzo}\;x\,\frac{pezzi}{lotto}$	$x\,\frac{€}{lotto}$
Lavaggio + asciugatura	$1.2\,\frac{€}{pezzo}\;x\,\frac{pezzi}{lotto}$	$1.2\,x\,\frac{€}{lotto}$
Blister	$2\,\frac{€}{pezzo}\;x\,\frac{pezzi}{lotto}$	$2\,x\,\frac{€}{lotto}$
Blister + TYVEK	$3\,\frac{€}{pezzo}\;x\,\frac{pezzi}{lotto}$	$3\,x\,\frac{€}{lotto}$
Camera bianca	$60\,\frac{€}{ora}\;\frac{4}{100}\frac{ore}{pezzi}\;x\,\frac{pezzi}{lotto}$	$2.4\,x\,\frac{€}{lotto}$
Sterilizzazione con radiazioni	$\frac{15}{10}\frac{€}{pezzi}\;x\,\frac{pezzi}{lotto}$	$1.5\,x\,\frac{€}{lotto}$
		$\mathbf{(60\,+\,51.4\,x)\,\frac{€}{lotto}}$

Tab. 5.4. Calcolo dei costi variabili: inserto

Sommando i tre contributi, i costi variabili per ogni lotto risultano essere:

$$[1180 + (145.1\overline{3} + 2\,F)\,x]€$$

[12] Ipotizzando di acquistare una barra cilindrica con un diametro pari alla massima dimensione medio – laterale del componente tibiale (80mm) e volendo tagliare dischi dello spessore di 40mm si ottiene:

$$V_{barra} = \pi\left(\frac{80mm}{2}\right)^2 40mm\,x\,\frac{pezzi}{lotto} = 5028x\,\frac{mm^3}{lotto}$$

La densità massima del PE *medical grade* è di $944\frac{kg}{m^3}$ (Kurtz, 2003), quindi:

$$m_{PE} = 944\,\frac{kg}{m^3}\;5028\,x\,\frac{mm^3}{lotto}\,\frac{1}{10^9}\frac{m^3}{mm^3} \cong 5\cdot10^{-3}\,x\,\frac{kg}{lotto}$$

Noto il costo del PE al kg, si ha:

$$costo_{PE} = 5\cdot10^{-3}\,x\,\frac{kg}{lotto}\;60\,\frac{€}{kg} = 0.3\,x\,\frac{€}{lotto}$$

5.3 Ottimizzazione della produzione

È evidente che il costo di una protesi non dipende solo dall'effettivo costo di produzione, ma è la somma di almeno altri due contributi: il *costo magazzino* e i costi per la *gestione strumentario*.

Il *costo magazzino*, dipende dalle stime di produzione e vendita e dalle dimensioni del lotto di produzione e consiste nel fatto che se una protesi resta ferma, in un magazzino per l'appunto, ovviamente non genera guadagno, ma fa aumentare il cosiddetto *costo del denaro* che corrisponde all'ipotetico interesse bancario generato da una somma pari a quella utilizzata per la produzione della protesi, costo che andrà a incidere sul prezzo di vendita.

I costi per la *gestione strumentario*, oltre al costo per la produzione in sé dello strumentario, dipende dalla stima degli impianti da effettuare e dal numero delle strutture ospedaliere, i clienti, che eseguono gli impianti.

Per ridurre il numero delle variabili in gioco nell'ottimizzazione e per dare un taglio realistico all'analisi, è necessario fare una stima di produzione e di vendita, in modo da lasciare come uniche variabili la quantità di pezzi di ogni lotto per il *costo magazzino* e il numero dei clienti per la *gestione strumentario*.

Si ipotizza quindi di voler produrre in 3 anni 15000 dispositivi e di impiantarne 3000 all'anno, ovvero 250 al mese per 36 mesi.

Dovendo produrre 15000 dispositivi, il numero di lotti necessari in 3 anni sarà: $\left\lceil \frac{15000}{x} \right\rceil$ [13]. Quindi il costo totale relativo alla sola produzione dei dispositivi, riferito a ciascuna protesi prodotta, risulta essere:

$$Kprod = \frac{135000€}{x\frac{pezzi}{lotto}\left\lceil \frac{15000 pezzi}{x\frac{pezzi}{lotto}} \right\rceil} + \frac{1180\frac{€}{lotto}}{x\frac{pezzi}{lotto}} + (145.1\overline{3} + 2\,F)\frac{€}{pezzo}$$

[13] $\lceil a \rceil$, con $a \in \mathbb{R}$, è il più piccolo numero naturale non minore di a. Ad esempio si ha: $\lceil 2.1 \rceil = 3$.
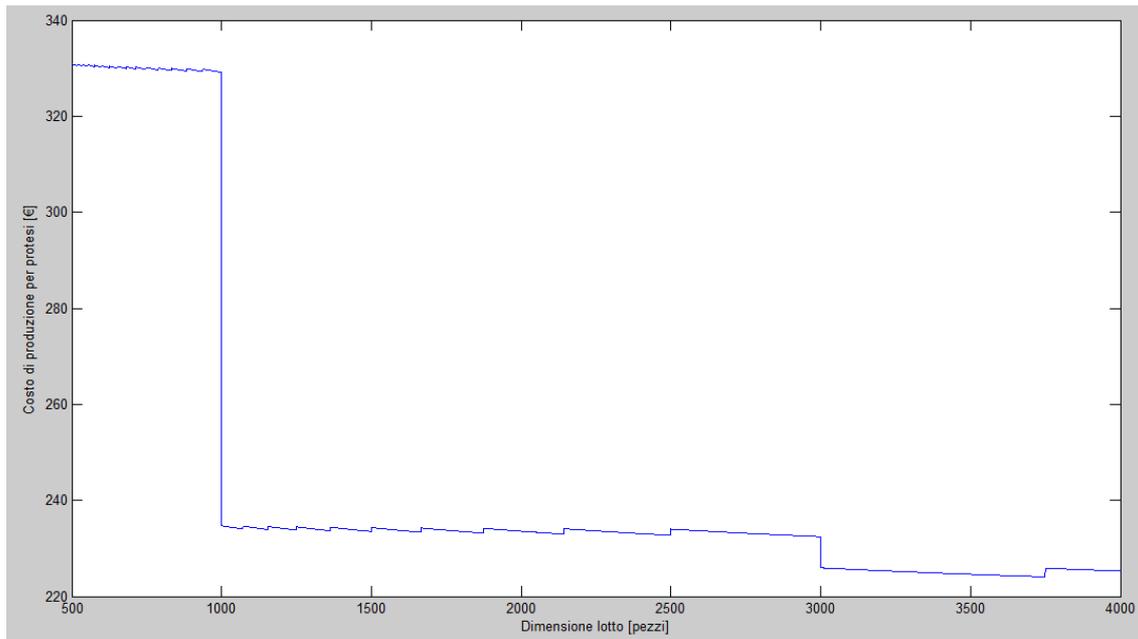
Fig. 5.1. Dimensione lotto di produzione vs. Costo di produzione per protesi

Si nota come il costo della fusione influisca molto nel caso di lotti con meno di 100 pezzi. Inoltre, pur avendo un trend in diminuzione, i costi subiscono piccoli incrementi in corrispondenza dei lotti, la cui dimensione è un divisore di 15000. In questo caso, infatti la componente dei costi fissi ha un'influenza maggiore sul costo totale. Si prendano ad esempio due lotti rispettivamente di $x_1 = 2000\,pezzi$ e $x_2 = 2500\,pezzi$. Nel caso di x_1, i lotti da produrre sono $\left\lceil\frac{15000}{2000}\right\rceil = 8$, quindi le protesi prodotte sono in realtà 16000 diminuendo l'influenza dei costi fissi pari a: $\frac{135000}{16000}€ = 8.44€$. Invece per x_2, i lotti da produrre sono 6, e i 135000€ dei costi fissi, sono ripartiti proprio su 15000 protesi e non su 16000. Infatti: $\frac{135000}{15000}€ = 9€$.

Sapendo che il tempo di produzione massimo per ogni lotto è di 90 giorni, ogni 3 mesi nel magazzino entreranno x protesi, mentre ogni mese ne usciranno 250. Risulta evidente che il primo vincolo da soddisfare è sulla dimensione del lotto che deve essere almeno di 750 pezzi, in modo da creare sempre un flusso entrata/uscita dal magazzino. Tuttavia producendo 750 pezzi ogni 3 mesi, per 36 mesi, non si soddisfa l'ipotesi di produrre 15000 dispositivi, infatti:

$$\frac{750}{3}\frac{pezzi}{mese}\ 36mesi = 9000pezzi < 15000pezzi$$

Si crea quindi un ulteriore vincolo ancora più stringente sulla dimensione del lotto:

$$x \geq \frac{15000}{36} \frac{pezzi}{mesi} \, 3 \frac{mesi}{lotto} = 1250 \frac{pezzi}{lotto}$$

Noto il tasso di interesse bancario pari allo 0.5% mensile, il flusso di protesi e le componenti del *costo magazzino* nei primi due trimestri, dopo un solo ciclo di produzione pari a 3 mesi (t=0), è mostrato nella tabella seguente.

Mese	**Pezzi prodotti**[14]	**Pezzi impiantati**	**Pezzi in magazzino**	**Costo magazzino [€]**
0	x	0		
1	x	250	$x-250$	$\frac{(x-250)}{200}\, Kprod$
2	x	500	$x-500$	$\frac{(x-500)}{200}\, Kprod$
3	$2\,x$	750	$2\,x-750$	$\frac{(2\,x-750)}{200}\, Kprod$
4	$2\,x$	1000	$2\,x-1000$	$\frac{(2\,x-1000)}{200}\, Kprod$
5	$2\,x$	1250	$2\,x-1250$	$\frac{(2\,x-1250)}{200}\, Kprod$
6	$3\,x$	1500	$3\,x-1500$	$\frac{(3\,x-1500)}{200}\, Kprod$

Tab. 5.5. Costo magazzino e flusso protesi nei primi due trimestri

Il *costo magazzino* effettivo, che andrà a aggiungersi al costo della sola produzione, è la somma dei valori dell'ultima colonna diviso il numero di protesi impiantate. Da notare che, grazie alle ipotesi sulle stime di produzione e vendita, l'unica variabile che influisce sul costo di produzione e magazzino è ancora, e unicamente x, la dimensione del lotto.

[14] Il valore dei pezzi prodotti aumenterà finché non si raggiunge almeno quota 15000 pezzi.
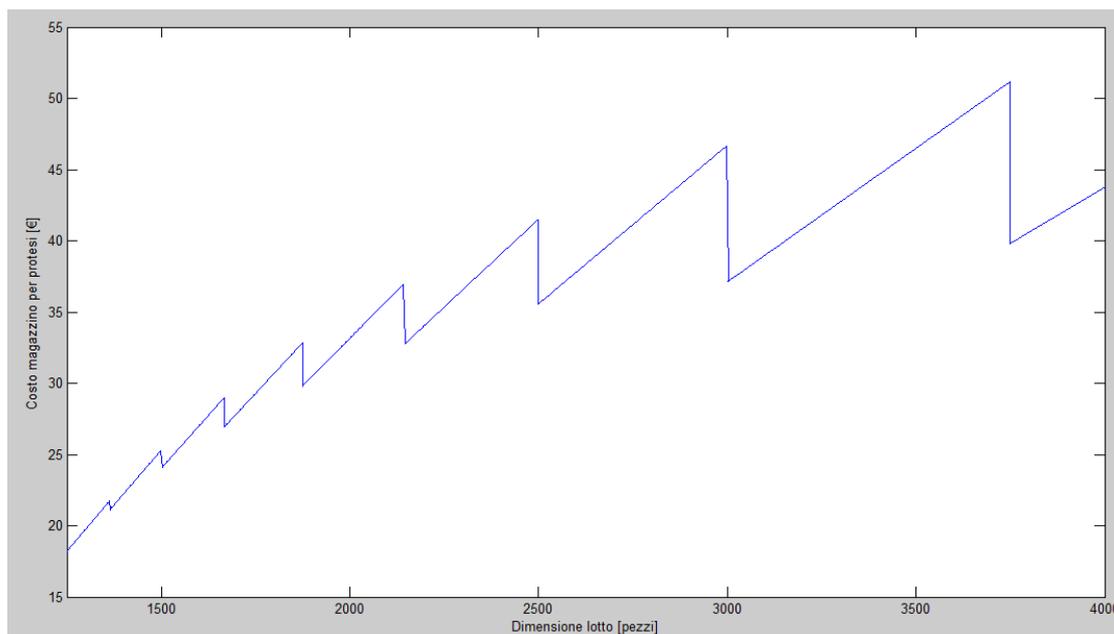
Fig. 5.2. Dimensione lotto di produzione vs. Costo magazzino per protesi

Anche in questo caso, si hanno variazioni brusche del costo magazzino in corrispondenza di lotti con un numero di pezzi che è divisore di 15000, però a differenza dei costi di produzione, in questo caso il costo si abbassa. Infatti, se vengono prodotte esattamente 15000 protesi, in magazzino restano al massimo $15000 - 6000 = 9000$ protesi. Tuttavia, essendo il tempo di produzione di 3 mesi a prescindere dalla dimensione del lotto, maggiore è la dimensione del lotto, maggiore è il tempo in cui le protesi restano in magazzino, quindi coerentemente il *costo magazzino* aumenta. Si prendano ad esempio, in questo caso, due lotti rispettivamente di $x_1 = 1500\, pezzi$ e $x_2 = 2500\, pezzi$. Nel caso di x_1, al termine del 27° mese di produzione si raggiungono i 15000 pezzi e i 6750 impianti. Quindi in magazzino restano 8250 protesi, valore che diminuirà con un *rate* di $250\,\frac{protesi}{mese}$ per 9 mesi. In questo caso il *costo magazzino* per protesi è di 24.08€. Nel caso di x_2, i 15000 pezzi si raggiungono al termine del 15° mese di produzione, così come i 3750 impianti. Quindi in magazzino restano 11250 protesi, valore che diminuirà con lo stesso *rate* precedente, ma per 21 mesi. Il *costo magazzino* per protesi sarà quindi maggiore. In particolare vale 35.65€.

Prima di analizzare il costo della *gestione strumentario*, è necessario fare una serie di ragionamenti. Innanzitutto, ogni strumentario ha un costo di produzione di

15000€, quindi in base ai dati raccolti ogni 300 impianti la spesa per la manutenzione è di 1500€. Si consideri la variabile n, il numero dei clienti. In 3 anni ogni cliente dovrà effettuare in media $\frac{9000}{n}$ impianti e $\left\lceil\frac{30}{n}\right\rceil$ interventi di manutenzione per un costo di $1500\, n \left\lceil\frac{30}{n}\right\rceil$ €. Considerato che i giorni lavorativi in un anno sono approssimativamente 200 e che il processo di sterilizzazione, ed eventualmente di trasporto, dello strumentario prende un giorno, il numero dei giorni lavorativi si dimezza. In 3 anni, quindi, i giorni utili per effettuare gli impianti risultano 300. Ciò significa che ogni cliente dovrà fare in media $\frac{9000}{300\, n} = \frac{30}{n}$ interventi ogni 2 giorni. Il numero di strumentari necessari per ogni cliente sarà almeno pari a $\left\lceil\frac{30}{n}\right\rceil$, quindi in totale bisognerà produrre almeno $n \left\lceil\frac{30}{n}\right\rceil$ strumentari. Tuttavia è opportuno considerare un margine di riserva in caso di guasti, imprevisti o malfunzionamenti, quantificabile nel 20% degli strumentari totali. Tenendo conto di queste considerazioni, il numero di strumentari necessari diventa $1.2\, n \left\lceil\frac{30}{n}\right\rceil$, e quindi il costo totale per la produzione degli strumentari risulta essere: $18000\, n \left\lceil\frac{30}{n}\right\rceil$ €. Questa cifra, così come quella relativa agli interventi di manutenzione, fa aumentare il costo di ciascuna protesi venduta. Quindi per ciascuna protesi impiantata, oltre al costo di produzione e a quello di magazzino, si ha un aumento di:

$$\left(\frac{1500\, n \left\lceil\frac{30}{n}\right\rceil + 18000\, n \left\lceil\frac{30}{n}\right\rceil}{9000}\right) € = \left(\frac{n}{6} + 2\, n\right) \left\lceil\frac{30}{n}\right\rceil €.$$

Trovati i contributi che influenzano il costo di una protesi, è ora possibile agire sulle variabili x e n, effettuando un'ottimizzazione, svolta mediante un algoritmo implementato con *MATLAB*, che minimizzi la loro somma. Fortunatamente le variabili in gioco non compaiono mai nella stessa espressione, risulta perciò più semplice ottimizzare prima i costi di produzione e di magazzino, trovando la dimensione del lotto ideale x, e in un secondo tempo, minimizzare il contributo relativo allo strumentario.

Nella figura seguente è riportato l'andamento della somma del costo di produzione (Fig. 5.1) e di quello di magazzino (Fig. 5.2).
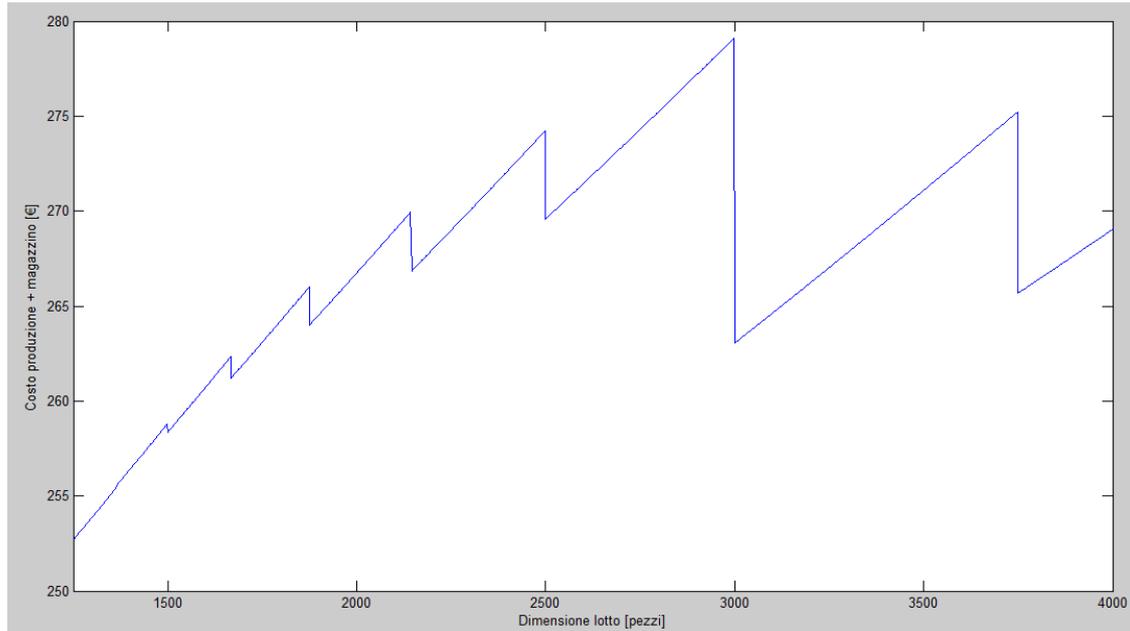
Fig. 5.3. Dimensione lotto di produzione vs. Costo produzione e costo magazzino per protesi

Il minimo si ha per dimensioni del lotto di produzione pari a 1250 pezzi. In particolare la somma dei costi di produzione e di magazzino risulta essere 253.33€.

L'andamento del costo di gestione dello strumentario rispetto al numero di clienti è mostrato in Fig. 5.4.
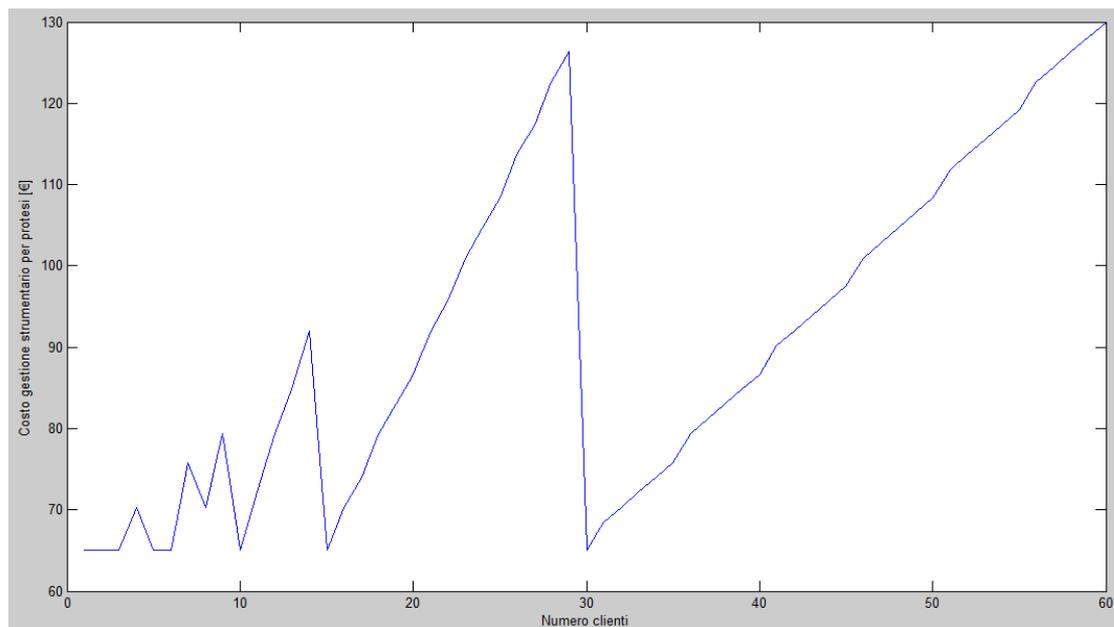
Fig. 5.4. Numero clienti vs. Costo gestione strumentario per protesi

Il grafico presenta dei minimi in corrispondenza dei valori 1, 2, 3, 5, 6, 10, 15 e 30 in cui il contributo per la gestione strumentario vale 65€ per protesi. In questi casi, dove *n* è divisore di 30, si ha infatti:

$$\left(\frac{n}{6}+2\,n\right)\left\lceil\frac{30}{n}\right\rceil € = \left(\frac{n}{6}+2\,n\right)\,\frac{30}{n}\,€ = \frac{(n+12\,n)\,30}{6\,n}\,€ = \frac{5\,n+60\,n}{n}\,€ = 65€$$

Si calcola infine il costo totale relativo alla produzione, al costo magazzino e alla gestione strumentario, ipotizzando di produrre lotti da 1250 pezzi ed avere 10 clienti.

I costi relativi alla sola produzione saranno la somma dei costi fissi e dei costi variabili:

$$\left[135000+1180\left\lceil\frac{15000}{1250}\right\rceil+1250\,\left\lceil\frac{15000}{1250}\right\rceil\,(145.1\overline{3}+2\cdot 40)\right]€ = 3526160€$$

Il costo magazzino, calcolato con l'algoritmo implementato con MATLAB, anch'esso dipendente dalla dimensione del lotto sarà di 164260.29€.

Infine, in base ai calcoli fatti precedentemente, il costo relativo allo strumentario è dato da:

$$65€\;15000 = 585000€$$

Riepilogando il costo totale, relativo ad ogni protesi venduta, producendo 15000 dispositivi e impiantandone 9000, costo magazzino e strumentario inclusi è:

$$\left(\frac{3526160}{15000}+\;\frac{164260.29+585000}{9000}\right)€ = 318.33€$$

I risultati ottenuti sono in linea con quelli effettivamente affrontati da un'azienda medio – piccola operante a livello nazionale, o al più, europeo che quindi deve rivolgersi a fornitori esterni per approvvigionamento delle materie prime, fusione dei pezzi, lavorazioni meccaniche, finiture superficiali, confezionamento e sterilizzazione.

Da notare che una protesi con caratteristiche simili a quella progettata, nel 2007 è stata mediamente pagata dalle strutture del Sistema Sanitario Nazionale intorno a 2800€. Tuttavia ai 318.33€ dei costi industriali bisogna aggiungere tutti i costi relativi alla distribuzione, al trasporto, al personale dedicato, alla vendita, alla promozione e alle provvigioni per gli agenti.

Elementi del fascicolo tecnico

Capitolo 6
Requisiti essenziali e Analisi dei rischi

6.1 Requisiti essenziali

I requisiti che un dispositivo medico deve rispettare per poter ottenere la marcatura CE ed essere quindi commercializzato, sono elencati nell'Allegato I della direttiva comunitaria sui dispositivi medici 2007/47/CE (disponibile in appendice). In questo documento i requisiti sono divisi in *generali* e *relativi alla progettazione e alla costruzione*.

Il primo gruppo di requisiti è rivolto alla sicurezza intrinseca dei dispositivi, mentre i requisiti relativi alla progettazione e alla costruzione sono dedicati più specificatamente agli aspetti tecnologici. Ad ogni modo, il filo conduttore è la sicurezza di pazienti e utilizzatori dei dispositivi medici relativamente alla funzione/performance loro assegnata dal fabbricante.

I requisiti generali prevedono un'analisi dei rischi legata alla funzione di un dispositivo medico atta a valutare il rapporto rischio/beneficio e le azioni da compiere per eliminare, o comunque minimizzare fino ad un livello accettabile, i rischi residui. Inoltre è requisito essenziale che il dispositivo sia in grado di sopportare spedizioni ed immagazzinamento. Quindi è chiaro che i requisiti generali riguardano le caratteristiche di sicurezza intrinseche del dispositivo, caratteristiche che devono essere valutate mediante un'opportuna analisi dei rischi.

La seconda categoria di requisiti sono quelli relativi alla produzione e costruzione di dispositivi medici e sono così divisi:

- caratteristiche chimiche, fisiche e biologiche;
- infezione e contaminazione microbica;
- caratteristiche relative alla fabbricazione e all'ambiente;

- dispositivi con funzione di misura;
- protezione contro le radiazioni;
- requisiti per i dispositivi medici collegati o dotati di una fonte di energia;
- informazioni fornite dal fabbricante.

Questa tipologia di requisiti può essere divisi in due sottocategorie: la prima inerente all'interazione tra protesi e ambiente circostante, la seconda relativa alle informazioni che devono essere fornite dal fabbricante.

L'interazione tra protesi e ambiente influisce sulla scelta dei materiali e in particolar modo sulla compatibilità sia tra i materiali di costruzione e i tessuti molli circostanti sia tra i diversi materiali scelti. Risulta quindi fondamentale progettare un dispositivo che elimini o riduca al minimo le possibilità di infezione per il paziente e gli utilizzatori. Per questo motivo assume un aspetto fondamentale il processo di sterilizzazione. Per quanto riguarda le informazioni che il fabbricante deve fornire, queste devono essere tali da permetterne il riconoscimento e da consentire un utilizzo sicuro del dispositivo.

6.1.1 Considerazioni sulla conformità

Per rendere il dispositivo conforme ai requisiti essenziali, è chiaro che quindi deve essere condotta un'analisi dei rischi, seguita da un calcolo del rischio residuo, per comprendere quali siano le misure più opportune da adottare per portare i rischi che non possono essere eliminati a livelli accettabili. Di seguito si elencano i requisiti relativi alla progettazione che risultano di evidente importanza.

Requisiti fondamentali	**Punti dell'Allegato I**
Compatibilità dei materiali	7.1, 7.3 e 8.1
Problema dell'usura	7.5
Processo di sterilizzazione	8.3 e 8.4
Confezionamento	8.7
Etichettatura	8.7, 13.1 e 13.3
Istruzioni per l'uso	13.1 e 13.6

Tab. 6.1. Correlazioni requisiti fondamentali vs. Punti dell'Allegato I

Per quanto riguarda i materiali e il conseguente problema dell'usura, la scelta fatta non presenta alcun carattere innovativo dato che la maggior parte delle protesi totali di ginocchio hanno componenti femorale e tibiale in CoCrMo e inserto in PE. Tuttavia nell'analisi dei rischi andrà considerata l'evenienza di reazione infiammatoria da corpo estraneo sia per le particelle rilasciate dal fenomeno dell'usura sia per la reazione dovuta all'inserimento nel corpo umano dell'impianto in sé.
I processi di sterilizzazione e di confezionamento sono stati scelti *ad hoc* per limitare l'insorgere di modifiche fisico – chimiche nei materiali.
In conclusione, per rendere conforme il dispositivo progettato, è necessario condurre un'analisi dei rischi, valutando successivamente se il rischio residuo risulta accettabile. È inoltre indispensabile redigere le informazioni d'uso e creare le etichette di corredo al prodotto seguendo le indicazioni presenti nei relativi punti citati.

6.2 Introduzione all'analisi dei rischi [22, 44]

La tecnica di analisi del rischio utilizzata per questo progetto, è indicata con l'acronimo FMEA (Failure Mode Effect Analysis) e rappresenta un'analisi di tutti i possibili malfunzionamenti connessi al progetto analizzando tutti i particolari della protesi e si ipotizzano tutti i prevedibili modi di guasto. Con la FMEA si determina la criticità del progetto e si individuano le situazioni dove maggiore è la probabilità che si produca un errore o una non conformità con l'obiettivo di eliminare o minimizzare i guasti e gli errori critici mediante la misura del livello attuale di criticità e di quello raggiungibile dopo l'introduzione di correzioni.
L'analisi FMEA consente di confrontare la probabilità di guasto tra soluzioni alternative, rilevando i punti deboli del progetto attraverso il continuo riesame dell'idoneità della soluzione prescelta.
Le fasi generali di un'analisi FMEA sono rappresentate schematicamente nell'immagine seguente.
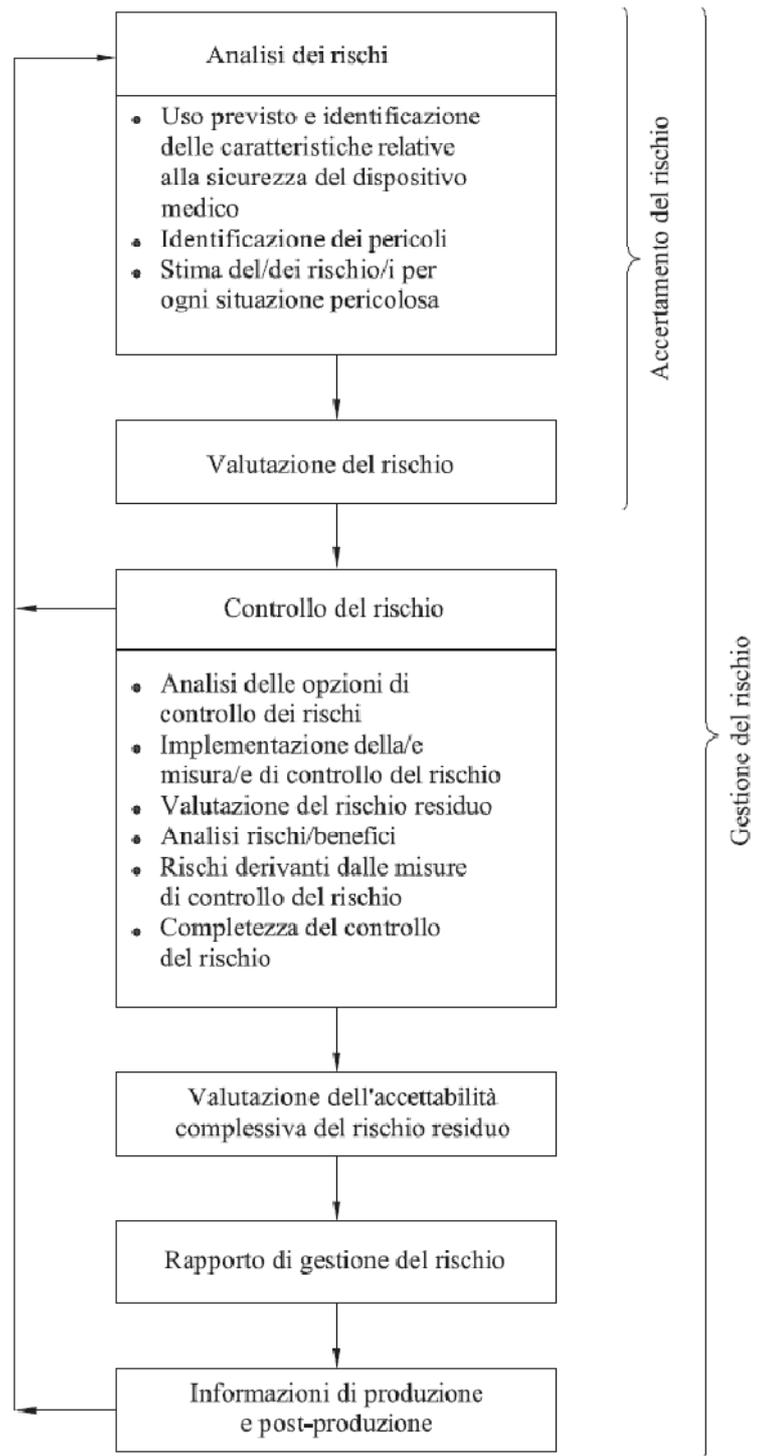
Fig. 6.1. Rappresentazione schematica del processo di gestione del rischio

Nei paragrafi che seguono, viene svolta l'analisi vera e propria, seguendo lo standard utilizzato presso la 2B1 s.r.l. che segue lo schema proposto nella norma

ISO 14971 in merito ai processi per la gestione dei rischi, principalmente per il paziente, ma anche per l'operatore, le altre apparecchiature e l'ambiente.

6.3 Questionario

Secondo la norma ISO 14971 è richiesto che il fabbricante identifichi quelle caratteristiche del dispositivo medico che potrebbero avere un impatto sulla sicurezza. La modalità proposta nella norma e di seguito sviluppata solo nelle sezioni relative ad una protesi di ginocchio, prevede un questionario riguardante la fabbricazione, gli utilizzatori e l'uso previsti, l'uso improprio ragionevolmente prevedibile e lo smaltimento finale del dispositivo medico. Se si risponde a tali domande dal punto di vista di tutti gli individui coinvolti (utilizzatori, addetti alla manutenzione, pazienti, etc.), può emergere un quadro completo di dove siano reperibili i potenziali pericoli.
Di seguito si utilizzano le domande proposte nella norma ISO 14971 con le risposte elaborate per il dispositivo in esame.

1. Qual è l'uso previsto e come deve essere utilizzato il dispositivo medico?

L'uso previsto del dispositivo (cfr. § 1.2) è il trattamento di artrosi, artriti e osteonecrosi del ginocchio nel caso in cui la sintomatologia diventa persistente ed invalidante e le terapie farmacologiche e fisioterapiche non consentono una qualità di vita adeguata alle aspettative del paziente. Esso prevede l'impianto di un componente femorale, uno tibiale e di un inserto tra i due componenti mediante intervento chirurgico.

2. Quali materiali o componenti sono incorporati nel dispositivo medico o sono utilizzati con esso, o sono in contatto con il dispositivo medico?

I materiali costituenti la protesi sono i seguenti (cfr. § 2.4): i componenti femorale e tibiale sono costituiti da lega di CoCrMo (ISO 5832 – 4), l'inserto invece è in polietilene (ISO 5834 – 2).

3. Vi è erogazione di energia al paziente o estrazione di energia dal paziente?

Essendo un dispositivo passivo, l'unica energia erogata dal paziente al dispositivo è quella trasmessa durante il movimento.

4. Vi sono materiali biologici lavorati dal dispositivo medico per un successivo riutilizzo, una trasfusione o un trapianto?

Il dispositivo non modifica alcuna sostanza biologica.

5. Il dispositivo medico è fornito sterile o ne è prevista la sterilizzazione da parte dell'utilizzatore oppure sono applicabili altri controlli microbiologici?

Tutti i componenti del dispositivo sono forniti sterili (cfr. § 4.4.2). In particolare il processo di sterilizzazione avviene mediante l'utilizzo di ossido di etilene (EtO) per i componenti metallici e mediante radiazioni ionizzanti per l'inserto in PE.

6. Il dispositivo medico è destinato a modificare l'ambiente del paziente?

No, il dispositivo non altera i parametri ambientali del paziente.

7. Sono eseguite misurazioni?

Vengono eseguite misurazioni anatomiche sul paziente per la scelta della dimensione corretta dei componenti.

8. Il dispositivo medico fornisce dati interpretati?

No, il dispositivo non elabora dati.

9. Il dispositivo medico è destinato all'uso congiunto con medicine o altre tecnologie mediche?

Il dispositivo non interagisce con altri dispositivi o medicinali.

10. Vi sono uscite indesiderate di energia o di sostanze?

È possibile che a causa dell'usura dei componenti siano rilasciate particelle di PE che possono compromettere il corretto funzionamento della protesi; molto più remota è la possibilità di rilascio di particelle metalliche.

11. Il dispositivo medico è soggetto agli influssi ambientali?

No, i materiali costituenti il dispositivo non sono suscettibili alla variazione dei parametri ambientali.

12. Al dispositivo medico sono associati materiali di consumo o accessori essenziali?

E' previsto che i dispositivi siano impiantati mediante uno strumentario chirurgico dedicato fornito dal fabbricante.

13. È necessaria la manutenzione e/o la taratura?

Il dispositivo è impiantabile permanentemente, non è prevista alcuna manutenzione. In caso di fallimento del dispositivo, è previsto un intervento di

revisione. Tuttavia, un impianto di protesi di ginocchio diventa obsoleto in media dopo 10 anni. Considerato che l'età di impianto è sempre minore, è necessario prevedere una scorta di impianti tale da consentire una revisione non necessariamente totale. Infatti, impiantando un dispositivo a una persona di 55 anni, è molto probabile che il soggetto debba sottoporsi a un altro intervento intorno ai 65 anni, ma se l'usura ha colpito solo l'inserto e non tutto l'impianto, potrebbe essere sensato sostituire semplicemente il componente usurato evitando una nuova resezione ossea e, in generale, un intervento molto traumatico.

14. Il dispositivo medico contiene software?

No.

15. Il dispositivo medico ha una durata di vita limitata?

Lo standard di riferimento circa la durata di una protesi di ginocchio riguarda i cicli utili cui deve essere sottoposto il componente tibiale prima di andare incontro a fallimento (ISO 14879 – 1:2000). La norma prevede l'esecuzione di un test che consiste nell'applicare ciclicamente un carico su un componente tibiale bloccato. Il test viene superato se non si verifica il fallimento del componente prima di aver raggiunto i 5 milioni di cicli. Tuttavia secondo la norma ISO 21536:2007, inerente ai requisiti specifici di un impianto di protesi di ginocchio totale, il test deve essere effettuato su cinque campioni e per ciascuno di essi, il fallimento non si deve verificare prima dei 10 milioni di cicli.

16. Vi sono effetti ritardati e/o a lungo termine dell'utilizzo?

Il principale effetto a medio/lungo termine è l'usura dell'inserto che può causare il rilascio di particelle di PE all'interno dell'organismo scatenando reazioni infiammatorie per la presenza di materiale non biologico nel corpo umano.

17. A quali forze meccaniche è soggetto il dispositivo medico?

Il dispositivo è soggetto alle forze agenti sul ginocchio durante tutte le azioni che prevedono la flesso – estensione e la rotazione dell'articolazione (cammino, inginocchiamento, alzata da una sedia, etc…). A questo proposito, ci sono numerosi articoli che valutano le forze cui è sottoposta l'articolazione del ginocchio durante l'esecuzione di diversi task motori [16, 17, 43, 65], nei quali è evidente che il ginocchio è soggetto anche a 3 – 4 volte la forza peso, specialmente durante la

discesa delle scale, il sollevamento di un peso o nella fase di spinta durante la corsa.

18. Cosa determina la durata di vita del dispositivo medico?

La vita del dispositivo termina quando si presenta il fallimento dell'impianto, le cause principali di fallimento sono (cfr. §§ 1.4 e 2.2.2): usura dei componenti, mobilizzazione e infezione e/o reazione allergica.

19. Il dispositivo medico è destinato all'utilizzo monouso?

Si, il dispositivo è monouso.

20. L'installazione o l'utilizzo del dispositivo medico richiedono uno speciale addestramento o una speciale abilità?

L'uso del dispositivo è previsto da parte di personale medico con competenze cliniche e chirurgiche specifiche in ambito di ortopedia del ginocchio. L'utilizzatore deve essere in possesso di una profonda conoscenza della tecnica chirurgica.

21. In che modo si devono fornire le informazioni per un uso sicuro?

Secondo la direttiva sui dispositivi medici (2007/47/CE, Allegato I, paragrafo 13) il fabbricante deve rilasciare informazioni mediante l'uso di etichette, istruzioni per l'uso, tecnica operatoria, etc… Tali documenti sono comunque rivolti a personale medico specializzato nella chirurgia ortopedica del ginocchio.

22. Le caratteristiche di progetto dell'interfaccia all'utente possono contribuire all'errore di utilizzo?

Il dispositivo è accompagnato da etichette e documenti i cui contenuti sono ampiamente noti agli utilizzatori del dispositivo. Inoltre, nonostante le fasi di utilizzo e messa in opera del dispositivo rientrino in un percorso chirurgico di impianto le cui fasi sono comuni a tutti i dispositivi analoghi, il fabbricante rilascia insieme al dispositivo anche la tecnica chirurgica.

23. Il dispositivo medico è utilizzato in un ambiente in cui le distrazioni possono causare errori di utilizzo?

I dispositivi sono destinati ad essere utilizzati in sala operatoria da parte di personale medico qualificato.

24. Il dispositivo medico dispone di un'interfaccia di controllo?

Non è prevista alcuna interfaccia di controllo.

25. Il dispositivo medico visualizza informazioni?

Non è presente alcuna interfaccia per la visualizzazione di informazioni.

26. Il dispositivo medico utilizza un sistema di allarme?

Non è previsto alcun sistema di allarme.

27. In che modo/i potrebbe essere deliberatamente utilizzato in modo errato il dispositivo medico?

Considerato che l'utilizzatore del dispositivo medico è un chirurgo specialista, non è ammesso che il dispositivo sia usato deliberatamente in modo errato.

Alla luce delle risposte date nel questionario, risultano evidenti una serie di pericoli indotti dall'impianto o dall'utilizzo della protesi di ginocchio. Nel prossimo paragrafo si procede con l'identificazione vera e propria dei pericoli, individuandone la causa e il danno correlato nel caso dovessero verificarsi.

6.4 Identificazione dei pericoli

L'identificazione dei pericoli effettuata in questo paragrafo è rappresentata mediante una tabella standard che ne rende immediata la comprensione: nella prima colonna è riportato il tipo di pericolo, nella seconda colonna si valuta se quel pericolo è ammissibile o meno per una protesi di ginocchio, nella terza colonna si identifica la causa del pericolo, mentre nell'ultima si riporta il danno relativo al pericolo in analisi.

Tenendo conto solo dei pericoli che possono influenzare l'impianto di una protesi di ginocchio, è possibile suddividerli in cinque categorie:

- pericoli relativi allo sviluppo o trasmissione di energia;
- pericoli biologici;
- pericoli relativi all'ambiente;
- pericoli relativi all'uso del dispositivo;
- pericoli relativi a difetti funzionali, di manutenzione, di invecchiamento.

6.4.1 Pericoli relativi allo sviluppo o trasmissione di energia

PERICOLO	A./N.A.	CAUSA	DANNO
Elettricità	N.A.		
Calore	N.A.		
Forza meccanica	A.	Eccessiva usura del dispositivo	Reazione infiammatoria
			Mobilizzazione del dispositivo
			Danni ai tessuti periprotesici
			Infezione
		Rottura per fatica	Reazione infiammatoria
			Mobilizzazione del dispositivo
			Danni ai tessuti periprotesici
			Infezione
Radiazione ionizzante	N.A.		
Radiazione non ionizzante	N.A.		
Campi elettromagnetici	A.	A temperatura ambiente il cobalto e le sue leghe sono solidi ferromagnetici. Problemi in caso di risonanza magnetica	Mobilizzazione dell'impianto
			Lesioni al tessuto osseo e ai tessuti periprotesici

Tab. 6.2.1 Pericoli relativi allo sviluppo o trasmissione di energia

PERICOLO	A./N.A.	CAUSA	DANNO
Parti in movimento	A.	Usura per fatica e carichi ciclici	Reazione infiammatoria
			Mobilizzazione del dispositivo
			Danni ai tessuti periprotesici
			Infezione
Masse sospese	N.A.		
Rottura dei dispositivi di supporto del paziente	N.A.		
Rottura di un recipiente o serbatoio	N.A.		
Pressione acustica	N.A.		

Tab. 6.2.2 Pericoli relativi allo sviluppo o trasmissione di energia

6.4.2 Pericoli biologici

PERICOLO	A./N.A.	CAUSA	DANNO
Biocontaminazione	A	Dispositivo contaminato, stato di sterilità compromesso	Reazione infiammatoria
			Infezione
Biocompatiblità	A.	Materiali di composizione non biocompatibili	Reazione infiammatoria
			Infezione
Formulazione non corretta	A.	Errata composizione chimica dei componenti	Reazione allergica
			Infezione

Tab. 6.3.1 Pericoli biologici

PERICOLO	A./N.A.	CAUSA	DANNO
Tossicità	A.	Materiali di composizione non biocompatibili	Reazione infiammatoria
			Infezione
Allergenicità	A.	Presenza di tracce di nichel nella lega CoCrMo	Reazione allergica
			Infezione
Mutagenicità	N.A.		
Oncogeneticità	N.A.		
Teratogenicità	N.A.		
Carcinogenicità	N.A.		
Pirogenicità	N.A.		
Incapacità a mantenere la sicurezza igienica	A.	Dispositivo contaminato	Reazione infiammatoria
			Infezione
Degradazione	A.	Stato sterile scaduto	Reazione infiammatoria
			Infezione

Tab. 6.3.2 Pericoli biologici

6.4.3 Pericoli relativi all'ambiente

PERICOLO	A./N.A.	CAUSA	DANNO
Creazione di campi magnetici	N.A.		
Suscettibilità ai campi magnetici	A.	Leghe ferromagnetiche	Mobilizzazione dell'impianto
			Lesioni al tessuto osseo e ai tessuti periprotesici

Tab. 6.4.1 Pericoli relativi all'ambiente

PERICOLO	A./N.A.	CAUSA	DANNO
Emissione di interferenze elettromagnetiche	N.A.		
Insufficiente alimentazione di energia elettrica	N.A.		
Riduzione della capacità di raffreddamento	N.A.		
Eventuale operatività al di fuori delle condizioni ambientali previste	N.A.		
Incompatibilità con altri dispositivi medici	N.A.		
Danni meccanici accidentali	A.	Caduta o infortunio generico del paziente	Reazione infiammatoria
			Mobilizzazione del dispositivo
			Danni ai tessuti periprotesici
			Infezione
		Compromissione dell'integrità del dispositivo durante il trasporto o lo stoccaggio.	Reazione infiammatoria
			Infezione

Tab. 6.4.2 Pericoli relativi all'ambiente

PERICOLO	A./N.A.	CAUSA	DANNO
Contaminazione del dispositivo per errata gestione dell'ambiente (di lavoro, di stoccaggio, trasporto)	A.	Dispositivo contaminato	Reazione infiammatoria

Tab. 6.4.3 Pericoli relativi all'ambiente

6.4.4 Pericoli relativi all'uso del dispositivo

PERICOLO	A./N.A.	CAUSA	DANNO
Etichettatura inadeguata	A.	Mancata indicazione della data di scadenza dello stato sterile	Infezione
Istruzioni d'uso inadeguate	A.	Procedura d'uso errata	Lesione ai tessuti molli
			Fallimento dell'intervento
Specifiche degli accessori inadeguate	A.	Utilizzo di un tipo di strumentario diverso da quello fornito dal produttore del dispositivo	Lesione ai tessuti molli
			Fallimento dell'intervento
Istruzioni d'uso complesse	A.	Procedura d'uso errata	Lesione ai tessuti molli
			Fallimento dell'intervento
Istruzioni d'uso non disponibili o separate	A.	Procedura d'uso errata	Lesione ai tessuti molli
			Fallimento dell'intervento
Utilizzo da parte di personale inadeguato o non addestrato	A.	Personale non informato delle indicazioni, controindicazioni e modalità di utilizzo	Lesione ai tessuti molli
			Fallimento dell'intervento

Tab. 6.5.1 Pericoli relativi all'uso del dispositivo

PERICOLO	A./N.A.	CAUSA	DANNO
Errore umano	A.	Scelta non adatta della taglia dei componenti	Lesione ai tessuti molli
			Fallimento dell'intervento
		Danno alle superfici articolari in sede di impianto da parte del chirurgo	Danni ai tessuti periprotesici
			Fallimento dell'intervento
			Mobilizzazione del dispositivo
			Infezione
Misura non corretta o problemi metrologici	N.A.		

Tab. 6.5.2 Pericoli relativi all'uso del dispositivo

6.4.5 Pericoli relativi a difetti funzionali, di manutenzione e di invecchiamento

PERICOLO	A./N.A.	CAUSA	DANNO
Trasferimento dei dati inadeguato	N.A.		
Inadeguatezze dei dati di controllo post – manutenzione	N.A.		
Manutenzione inadeguata	A.	Stock di protesi insufficienti (cfr. risposta 13 del questionario)	Reimpianto totale
Perdita dell'integrità meccanica o elettrica	A.	Rottura della confezione che contiene i dispositivi	Infezione

Tab. 6.6.1 Pericoli relativi a difetti funzionali, di manutenzione, di invecchiamento

PERICOLO	A./N.A.	CAUSA	DANNO
Contaminazione o deterioramento del dispositivo per errato confezionamento	A.	Dispositivo contaminato	Reazione infiammatoria
Riutilizzo improprio del dispositivo	A.	Etichettatura inadeguata	Lesione ai tessuti molli
			Fallimento dell'intervento
			Reazione infiammatoria
			Mobilizzazione del dispositivo
			Danni ai tessuti periprotesici
			Infezione
Deterioramento del dispositivo da uso prolungato o ripetuto	A.	Usura dei componenti	Reazione infiammatoria
			Mobilizzazione del dispositivo
			Danni ai tessuti periprotesici
			Infezione

Tab. 6.6.2 Pericoli relativi a difetti funzionali, di manutenzione, di invecchiamento

6.5 Metodo di calcolo del rischio residuo

Per consentire il calcolo del rischio residuo è necessario associare dei valori numerici alla gravità di un danno e alla probabilità che questo si verifichi, così come all'efficacia della soluzione trovata, in modo da valutare se il rischio residuo è accettabile affinché il dispositivo possa essere definito sicuro secondo l'attuale stato dell'arte.

Innanzitutto si definisce il rischio come il prodotto tra la gravità del danno e la probabilità che questo si verifichi; quindi si assegna un valore alla gravità del

danno, suddividendolo in mortale, irreversibile, importante, sensibile, trascurabile e irrilevante, e alla probabilità che questo venga a verificarsi.

Gravità	Descrizione	Valore
Mortale	Danno che causa la morte del paziente	1000
Irreversibile	Danno che peggiora la qualità di vita originale	100
Importante	Danno reversibile che può comportare l'intervento chirurgico per riportare il paziente allo stato originale	10
Sensibile	Danno reversibile che può prevedere un periodo di terapia farmacologica	1
Trascurabile	Danno reversibile nel medio periodo senza l'esigenza di terapia farmacologica o intervento chirurgico	0.1
Irrilevante	Danno reversibile nel breve periodo	0.001

Tab. 6.7. Valorizzazione della gravità del danno

Probabilità	Valore
Raro	0.0001
Sporadico	0.001
Occasionale	0.01
Frequente	0.1
Certo	1

Tab. 6.8. Valorizzazione della probabilità che un danno accada

La probabilità che una causa di fallimento venga a verificarsi, è stata ricavata elaborando i dati delle review inerenti outcome e cause di fallimento dei dispositivi presenti in letteratura [2, 4, 5, 9, 12, 70]. In particolare per due studi [2, 9], non è specificato il numero di impianti analizzati, ma solo quelli sottoposti a revisione; in questo caso, si è ipotizzata una percentuale di riuscita dell'impianto del 95%. Per assegnare un valore espresso da una potenza di 10, si è deciso di mantenere solo una cifra significativa e arrotondare per eccesso i valori maggiori o uguali a $4 \cdot 10^n$. Per tutte le cause trovate nell'analisi che non sono citate in letteratura o hanno una probabilità minore di 0.0001, è stata utilizzato il valore

relativo alla *probabilità rara*. Questo per compiere l'analisi con un abbondante margine di sicurezza. Ad esempio, la probabilità di fallimento dovuta a infezione è di 0.003616, considerando una sola cifra significativa si ottiene 0.004. Arrotondando con il metodo descritto, il valore utilizzato nell'analisi è 0.01 (probabilità più di due volte e mezzo maggiore rispetto a quella trovata in letteratura).
Si riporta nella tabella seguente, il risultato dell'analisi effettuata su 456247 impianti.

Causa di revisione	Probabilità	Valore
Mobilizzazione	0.00068	0.001
Infezione	0.003616	0.01
Instabilità	0.002625	0.001
Osteointegrazione non riuscita	0.001239	0.001
Usura	0.00068	0.001
Frattura ossea	6.81E-06	0.00001
Complicazioni secondarie	0.000752	0.001
Artrofibrosi	1.32E-05	0.00001
Allineamento errato	1.07E-05	0.00001
Eccessiva limitazione del ROM	5.98E-06	0.00001
Necrosi patellare	3.8E-06	0.00001

Tab. 6.9. Valorizzazione della probabilità di accadimento delle cause di fallimento trovate in letteratura

Per individuare l'area di accettabilità del rischio si deve capire quale evento non è tollerabile nel caso di utilizzo del dispositivo. Come visto nell'analisi bibliografica sui risultati di outcome [9, 12, 27, 34, 53, 55, 70] e nei registri di artroplastica, l'impianto di una protesi di ginocchio presenta oggi una percentuale di successo che va oltre il 95%. Quindi, tenendo conto che l'impianto di una protesi di ginocchio ha l'obiettivo primario di consentire un miglioramento della qualità della vita del paziente, e che nel caso peggiore il 5% degli impianti necessita di un intervento di revisione, si ritiene intollerabile che si verifichi un danno *importante*

(valore 10), che può quindi comportare un intervento chirurgico di revisione per riportare il paziente allo stile di vita originale, anche solo in un caso su 1000 (valore 0.001). Il rischio risulta quindi non accettabile se maggiore o uguale a 0.01. Nella Tab. 6.10 si mostrano le aree di accettabilità (in verde), di non accettabilità (in rosso) e di allarme (in arancio) del rischio.

Gravità \ **Probabilità**	*Raro*	*Sporadico*	*Occasionale*	*Frequente*	*Certo*
Mortale	0.1	1	10	100	1000
Irreversibile	0.01	0.1	1	10	100
Importante	0.0001	0.01	0.1	1	10
Sensibile	0.00001	0.001	0.01	0.1	1
Trascurabile	0.000001	0.0001	0.001	0.01	0.1
Irrilevante	0.0000001	0.00001	0.0001	0.001	0.01

Tab. 6.10. Zona di accettabilità del rischio

In base ai possibili danni individuati nell'analisi svolta nel paragrafo precedente, è ora possibile assegnar loro un valore di gravità (Tab. 6.11) per poter calcolare il rischio associato e, nel caso questo ricadesse in un'area non accettabile, determinare delle soluzioni per ridurne il valore.

Danno	**Descrizione**	**Gravità**
Reazione infiammatoria	Danno reversibile, curabile con terapia farmacologica a medio termine	1
Mobilizzazione del dispositivo	È necessario un intervento chirurgico per riportare il paziente alla condizione di vita precedente	10
Danni ai tessuti osseo, molli e periprotesici	Può richiedere l'asportazione del tessuto inficiato	100
Reimpianto totale	Può richiedere una nuova resezione: danni ai tessuti osseo e periprotesici	100

Tab. 6.11.1 Gravità dei danni individuati

Danno	Descrizione	Gravità
Infezione	Danno rilevante, ma reversibile	10
Reazione allergica	Modifica della condizione di vita precedente	10
Fallimento dell’intervento	È necessario un intervento chirurgico per riportare il paziente alla condizione di vita precedente	10

Tab. 6.11.2 Gravità dei danni individuati

6.6 Calcolo del rischio residuo e soluzioni di abbattimento

Per ciascun danno individuato nei punti precedenti, si calcola il rischio residuo, se questo rientra in una zona di non accettabilità, allora si cercano soluzioni per l’abbattimento; in questo caso, è necessario assegnare un valore numerico anche all’efficacia delle soluzioni di abbattimento (Tab. 6.12), in modo da poter valutare di nuovo il rischio residuo. In particolare, il nuovo rischio residuo, sarà il prodotto tra l’efficacia della soluzione e il valore di rischio senza l’applicazione della soluzione.

Efficacia	Descrizione	Valore
Inefficace	Soluzione applicabile, ma di scarsa rilevanza per l’abbattimento del rischio	1
Poco efficace	Soluzione la cui efficacia è soggettiva	0.1
Efficace	Soluzione la cui efficacia è dimostrabile mediante dati, prove, etc…	0.01
A norma	Soluzione conforme ad una norma applicabile	0.001
Elevato	Soluzione la cui applicazione produce prestazioni superiori a quelle prescritte da una norma o a prodotti già presenti sul mercato	0.0001

Tab. 6.12. Valorizzazione dell’efficacia delle soluzioni di abbattimento del rischio

Nella tabella seguente si riepilogano le cause che portano ai danni con la relativa probabilità che questo evento si verifichi, si assegna quindi il valore di gravità al danno in modo da valutare il rischio residuo.

CAUSA	PROBABILITÀ	DANNO	GRAVITÀ	RISCHIO RESIDUO
Eccessiva usura del dispositivo	0.001	Reazione infiammatoria	1	0.001
		Mobilizzazione del dispositivo	10	0.01
		Danni ai tessuti periprotesici	100	0.1
		Infezione	10	0.01
Rottura per fatica	0.0001	Reazione infiammatoria	1	0.0001
		Mobilizzazione del dispositivo	10	0.001
		Danni ai tessuti periprotesici	100	0.01
		Infezione	10	0.001
A temperatura ambiente il cobalto e le sue leghe sono solidi ferromagnetici. Problemi in caso di risonanza magnetica	0.0001	Mobilizzazione dell'impianto	10	0.001
		Lesioni al tessuto osseo e ai tessuti periprotesici	100	0.01
Errato fissaggio o osteointegrazione non completa	0.001	Mobilizzazione dei componenti	10	0.01

Tab. 6.13.1 Rischio residuo

CAUSA	PROBABILITÀ	DANNO	GRAVITÀ	RISCHIO RESIDUO
Dispositivo contaminato, stato di sterilità compromesso	0.01	Reazione infiammatoria	1	0.01
		Infezione	10	0.1
Materiali di composizione non biocompatibili	0.0001	Reazione infiammatoria	1	0.0001
		Infezione	10	0.001
Errata composizione chimica dei componenti	0.0001	Reazione allergica	10	0.001
		Infezione	10	0.001
Presenza di tracce di nichel nella lega CoCrMo	0.0001	Reazione allergica	10	0.001
		Infezione	10	0.001
Stato sterile scaduto	0.0001	Reazione infiammatoria	1	0.0001
		Infezione	10	0.001
Caduta o infortunio generico del paziente	0.0001	Reazione infiammatoria	1	0.0001
		Mobilizzazione del dispositivo	10	0.001
		Danni ai tessuti periprotesici	100	0.01
		Infezione	10	0.001

Tab. 6.13.2 Rischio residuo

CAUSA	PROBABILITÀ	DANNO	GRAVITÀ	RISCHIO RESIDUO
Compromissione dell'integrità del dispositivo durante il trasporto o lo stoccaggio	0.0001	Reazione infiammatoria	1	0.0001
		Infezione	10	0.001
Mancata indicazione della data di scadenza dello stato sterile	0.0001	Infezione	10	0.001
Procedura d'uso errata	0.0001	Lesione ai tessuti molli	100	0.01
		Fallimento dell'intervento	10	0.001
Utilizzo di un tipo di strumentario diverso da quello fornito dal produttore del dispositivo	0.0001	Lesione ai tessuti molli	100	0.01
		Fallimento dell'intervento	10	0.001
Personale non informato delle indicazioni, controindicazioni e modalità di utilizzo	0.0001	Lesione ai tessuti molli	100	0.01
		Fallimento dell'intervento	10	0.001
Scelta non adatta della taglia dei componenti	0.0001	Lesione ai tessuti molli	100	0.01
		Fallimento dell'intervento	10	0.001

Tab. 6.13.3 Rischio residuo

CAUSA	PROBABILITÀ	DANNO	GRAVITÀ	RISCHIO RESIDUO
Danno alle superfici articolari in sede di impianto da parte del chirurgo	0.0001	Danni ai tessuti periprotesici	100	0.01
		Fallimento dell'intervento	10	0.001
		Mobilizzazione del dispositivo	10	0.001
		Infezione	10	0.001
Stock di protesi insufficienti	0.00001	Reimpianto totale	100	0.001
Rottura della confezione che contiene i dispositivi	0.0001	Infezione	10	0.001
Dispositivo contaminato	0.0001	Reazione infiammatoria	1	0.0001
Etichettatura inadeguata	0.0001	Lesione ai tessuti molli	100	0.01
		Fallimento dell'intervento	10	0.001
		Reazione infiammatoria	1	0.0001
		Mobilizzazione del dispositivo	10	0.001
		Danni ai tessuti periprotesici	100	0.01
		Infezione	10	0.001

Tab. 6.13.4 Rischio residuo

Il valore massimo del rischio residuo è 0.1, quindi basta applicare soluzioni conformi a una norma (efficacia 0.001) per far rientrare ogni rischio in un valore accettabile.

Premettendo che dal questionario del paragrafo 6.2 è emerso che l'impianto di una protesi deve essere effettuato da personale medico opportunamente addestrato, il fabbricante è comunque tenuto a rilasciare una documentazione appropriata per eliminare o, ad ogni modo, minimizzare il rischio residuo. Entrando nel dettaglio, per quanto riguarda il fallimento dell'impianto per usura o fatica, è necessario effettuare verifiche progettuali a norma (ISO 21536:2007 per i requisiti specifici di una protesi totale di ginocchio, ISO 14243 – 1, 2, 3:2002 per l'usura e ISO 14879 – 1:2000 per la fatica del componente tibiale). Sebbene per ciò che concerne l'usura nello standard non è indicato alcun valore oltre il quale il dispositivo non può avere la conformità, è possibile confrontare i dati ottenuti nei test meccanici con quelli dei dispositivi già disponibili sul mercato presenti in letteratura e, talvolta, negli stessi siti delle case produttrici.

Gli errori relativi a sterilizzazione, confezionamento e lavaggio inadeguati, sono facilmente tenuti sotto controllo, in quanto i fornitori di questi servizi hanno l'obbligo di fornire una certificazione relativa all'idoneità delle tecniche di sterilizzazione, confezionamento e lavaggio. A questo scopo si utilizzano spore batteriche, vitali e standardizzate per la valutazione dei processi di sterilizzazione. La convalida periodica degli sterilizzatori, eseguita ogni tre mesi e descritta nelle normative vigenti (ISO 10993), richiede l'uso di indicatori biologici, rappresentati da ceppi batterici particolari, di nota identità e popolazione.

Pertanto se non è dimostrato che questi trattamenti lasciano il dispositivo completamente sterilizzato, la protesi non può ottenere la conformità. Inoltre per avere un'evidenza oggettiva che il processo di sterilizzazione è andato a buon fine, è possibile utilizzare un "bollino di viraggio", un disco di carta che cambia gradualmente colore quando i parametri necessari vengono raggiunti. In questo caso, resta tuttavia presente l'errore umano.

Nell'Allegato I della direttiva sui dispositivi medici 2007/47/CE viene esplicitamente esortato il fabbricante a fornire insieme al dispositivo anche tutte le informazioni necessarie per garantirne un utilizzo appropriato e sicuro, tenendo

conto della formazione e delle conoscenze degli utilizzatori. Per ridurre oltre modo il rischio residuo legato agli errori umani e di procedura, si è deciso di fornire insieme alle istruzioni d'uso e un'opportuna etichettatura anche la tecnica chirurgica proponendo così una soluzione di abbattimento con efficacia ancora maggiore (valore 0.0001) rispetto agli obblighi prescritti nell'Allegato I.

Nel prossimo capitolo si analizzeranno nel dettaglio le sezioni dell'Allegato I inerenti etichettatura e istruzioni per l'uso, con l'obiettivo di redigere una corretta documentazione a corredo del dispositivo.

Capitolo 7
Documentazione rilasciata dal fabbricante

7.1 Introduzione

Come evidenziato nel capitolo 6 relativo ai requisiti essenziali che una protesi di ginocchio deve soddisfare e alla luce dell'analisi dei rischi condotta nel precedente capitolo, è chiara la necessità di corredare il dispositivo con una documentazione atta a eliminare o quanto meno abbattere ogni probabilità di errore. Secondo l'Allegato I della direttiva sui dispositivi medici 2007/47/CE questa documentazione comprende le istruzioni per l'uso (di seguito IFU, *Instructions For Use*) e un'adeguata etichettatura per garantire un utilizzo sicuro del dispositivo. Quindi nei paragrafi successivi si entrerà nel dettaglio della direttiva in modo da redigere una documentazione conforme alle norme vigenti. Inoltre, nonostante il dispositivo debba essere maneggiato da personale specializzato e la procedura di impianto sia grosso modo analoga a tutte le protesi di ginocchio totali, per ridurre ulteriormente il rischio residuo legato agli errori umani e di procedura, si è deciso di fornire anche la tecnica chirurgica.

7.2 Etichettatura [91]

Sebbene possa sembrare un aspetto poco complesso dello sviluppo di dispostivi medici, l'etichettatura riveste un ruolo fondamentale nella limitazione dei rischi connessi con l'utilizzo degli stessi. Oltre al più volte citato Allegato I, sono in vigore altre due norme armonizzate (EN 980:2008 – *Symbols for use in the labelling of medical devices* e ISO 15223:2008 – *Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied*) in cui si descrivono i simboli usati nell'etichette dei dispositivi medici e ci si sofferma sul significato specifico di ogni

simbolo approfondendo anche formato e posizione di date di scadenza, numeri di lotto, informazioni del fabbricante, etc…
Nella tabella seguente si riportano i simboli così come presentati nella norma EN 980:2008.

Simbolo	Significato
	Non riutilizzare
	Utilizzare entro
LOT	Codice del lotto
SN	Numero di serie
	Data di fabbricazione
STERILE	Sterile
STERILE EO	Sterilizzazione ad ossido di etilene
STERILE R	Sterilizzazione con radiazioni ionizzanti
STERILE	Sterilizzazione a vapore o a calore secco
REF	Numero di catalogo
	Attenzione, vedere i documenti di accompagnamento
STERILE A	Dispositivo medico sterile processato con tecnica asettica
	Fabbricante

Tab. 7.1.1 Simbologia etichettatura

Simbolo	Significato
EC REP	Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea
Σ	Contenuto sufficiente per <n> prove
?	Solo per valutazione prestazioni dispositivi medico – diagnostici in vitro
IVD	Dispositivo medico – diagnostico in vitro
	Limite superiore di temperatura
	Limite inferiore di temperatura
	Limitazione della temperatura
i	Consultare le istruzioni per l'uso
	Rischi biologici

Tab. 7.1.2 Simbologia etichettatura

Si riporta ora il punto 13.3 dell'Allegato I della direttiva 2007/47/CE inerente alle informazioni che l'etichettatura deve contenere.

13.3. L'etichettatura deve contenere le informazioni seguenti:
a) nome o ragione sociale e indirizzo del fabbricante. Per i dispositivi importati nella Comunità al fine di esservi distribuiti, l'etichettatura o l'imballaggio esterno o le istruzioni per l'uso contengono, inoltre, il nome e l'indirizzo del mandatario qualora il fabbricante non abbia sede nella Comunità;

b) le indicazioni strettamente necessarie per identificare il dispositivo e il contenuto della confezione destinate in special modo agli utilizzatori;

c) se del caso, la parola «STERILE»;

d) se del caso, il numero di codice del lotto preceduto dalla parola «LOTTO» o il numero di serie;

e) se del caso, l'indicazione della data entro cui il dispositivo dovrebbe esser utilizzato, in condizioni di sicurezza, espressa in anno/mese;

f) se del caso, l'indicazione che il dispositivo è monouso. L'indicazione del fabbricante relativa al carattere monouso del dispositivo deve essere coerente in tutta la Comunità;

g) per i dispositivi su misura, l'indicazione «dispositivo su misura»;

h) per i dispositivi destinati ad indagini cliniche, l'indicazione «destinato esclusivamente ad indagini cliniche»;

i) le condizioni specifiche di conservazione e/o di manipolazione;

j) eventuali istruzioni specifiche di utilizzazione;

k) avvertenze e/o precauzioni da prendere;

l) l'anno di fabbricazione per i dispositivi attivi diversi da quelli di cui alla lettera e). Questa indicazione può essere inserita nel numero di lotto o di serie;

m) il metodo di sterilizzazione, se del caso;

n) nel caso di un dispositivo di cui all'articolo 2, comma 2-bis[15], una menzione indicante che il dispositivo incorpora, come parte integrante, un derivato del sangue umano.

In conformità dei punti *a*, *b*, *c*, *d*, *e*, *f, k* e *m* per ognuno dei tre componenti della protesi, sarà necessaria un'etichetta indicante:

- tipologia di componente;
- per i componenti femorale e tibiale, metodo di fissaggio;
- anagrafica del fabbricante;

[15] Nell'articolo 2, comma 2-bis si afferma che i dispositivi comprendenti come parte integrante una sostanza che può essere considerata un costituente di un medicinale o un medicinale derivato dal sangue o dal plasma umano rientrano nel campo di applicazione della direttiva.

- numero di lotto e/o di serie del componente;
- dispositivo monouso;
- data di fabbricazione;
- data di scadenza;
- sterilizzazione con ossido di etilene;
- consultare le istruzioni per l'uso.

Un esempio di etichettatura relativamente al componente femorale è riportato nell'immagine seguente.
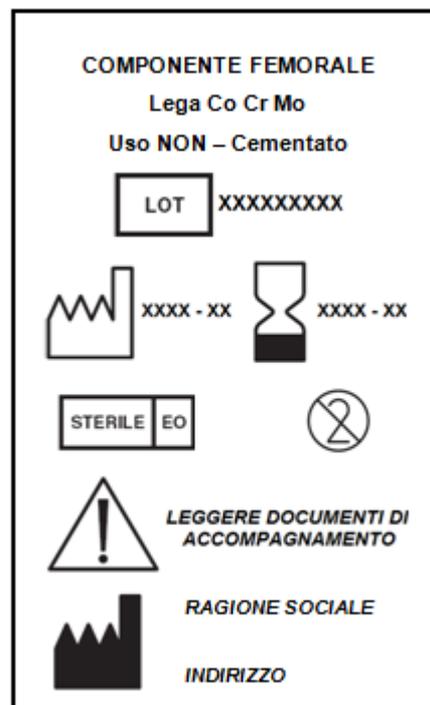
Fig. 7.1. Esempio di etichetta del componente femorale

7.3 Istruzioni per l'uso

Le IFU sono un documento nel quale, oltre alle informazioni già contenute nelle etichette, sono descritti i campi di applicazione del dispositivo, le sue funzionalità e gli eventuali effetti non desiderati.

Anche in questo caso si riporta l'estratto dell'Allegato I relativo alle IFU.

> 13.6. Le istruzioni per l'uso devono contenere, ove necessario, le informazioni seguenti:

a) le indicazioni previste al punto 13.3, tranne quelle indicate alle lettere d) ed e);
b) le prestazioni previste al punto 3[16] e gli eventuali effetti collaterali non desiderati;
c) se un dispositivo deve essere installato o connesso ad altri dispositivi o impianti per funzionare secondo la destinazione prevista, le caratteristiche necessarie e sufficienti per identificare i dispositivi o gli impianti che devono essere utilizzati per ottenere una combinazione sicura;
d) tutte le informazioni che consentono di verificare se un dispositivo è installato correttamente e può funzionare in maniera adeguata e sicura, nonché le informazioni riguardanti la natura e la frequenza delle operazioni di manutenzione e di taratura necessarie per garantire costantemente il buon funzionamento e la sicurezza del dispositivo;
e) se del caso, le informazioni alle quali attenersi per evitare i rischi connessi con l'impianto del dispositivo;
f) le informazioni riguardanti i rischi d'interferenze reciproche dovute alla presenza del dispositivo durante le indagini o trattamenti specifici;
g) le istruzioni necessarie in caso di danneggiamento dell'involucro che garantisce la sterilità del dispositivo e, ove necessario, l'indicazione dei metodi da seguire per sterilizzare nuovamente il dispositivo;
h) se un dispositivo è destinato ad essere riutilizzato, le informazioni relative ai procedimenti appropriati ai fini della riutilizzazione, compresa la pulizia, la disinfezione, l'imballaggio e, ove necessario, il metodo di sterilizzazione se il dispositivo dev'essere risterilizzato, nonché eventuali restrizioni sul numero delle riutilizzazioni possibili.

Qualora vengano forniti dispositivi che devono essere sterilizzati prima dell'uso, le istruzioni relative alla pulizia e alla sterilizzazione devono

[16] Punto 3: I dispositivi devono fornire le prestazioni loro assegnate dal fabbricante ed essere progettati, fabbricati e condizionati in modo tale da poter espletare una o più delle funzioni di cui all'articolo 1, comma 2, lettera a) (*definizione di dispositivo medico. NdR*), quali specificate dal fabbricante.

essere tali, se seguite correttamente, da permettere al dispositivo di essere sempre conforme ai requisiti di cui alla parte I[17]. Se il dispositivo reca l'indicazione che è monouso, le informazioni riguardanti le caratteristiche note e i fattori tecnici di cui il fabbricante è a conoscenza che potrebbero comportare un rischio se il dispositivo dovesse essere riutilizzato. Se, in conformità del punto 13.1[18], non sono necessarie istruzioni per l'uso, le informazioni devono deve essere messe a disposizione dell'utilizzatore su richiesta;

i) le informazioni necessarie qualora, prima di essere utilizzato, un dispositivo debba essere soggetto ad un trattamento o ad una manipolazione specifica (per esempio sterilizzazione, assemblaggio finale, ecc.);

j) se un dispositivo emette radiazioni a scopo medico, le informazioni necessarie riguardanti la natura, il tipo, l'intensità e la distribuzione delle radiazioni.

Le istruzioni per l'uso devono inoltre contenere le eventuali informazioni che possono consentire al personale sanitario di informare il paziente sulle controindicazioni e sulle precauzioni da prendere. Tali informazioni conterranno in particolare gli elementi seguenti:

k) le precauzioni da prendere in caso di cambiamento delle prestazioni del dispositivo;

l) le precauzioni da prendere durante l'esposizione, in condizioni ambientali ragionevolmente prevedibili, a campi magnetici, ad influenze elettriche esterne, a scariche elettrostatiche, alla pressione o alle variazioni della pressione atmosferica, all'accelerazione, a fonti termiche di combustione, ecc.;

[17] Parte I: Requisiti generali

[18] Punto 13.1: [...] Tutti i dispositivi devono contenere nell'imballaggio le istruzioni per l'uso. In via eccezionale tali istruzioni non sono necessarie per i dispositivi appartenenti alle classi I e IIa, qualora sia possibile garantire una un'utilizzazione sicura senza dette istruzioni.

m) le necessarie informazioni riguardanti la specialità o le specialità medicinali che il dispositivo in questione deve somministrare, compresa qualsiasi restrizione alla scelta delle sostanze da somministrare;
n) le precauzioni da prendere qualora un dispositivo presenti un rischio imprevisto specifico connesso con l'eliminazione del dispositivo stesso;
o) le sostanze medicinali o i derivati del sangue umano incorporati nel dispositivo come parte integrante conformemente al punto 7.4[19];
p) il grado di precisione indicato per i dispositivi di misura;
p-bis) la data di emissione dell'ultima versione delle istruzioni per l'uso.

A titolo esemplificativo, si riportano di seguito le IFU della *Evolis* di Medacta International, una protesi di ginocchio totale con patella.
Come specificato nel punto 13.6 *a*, tenendo conto del punto 13.3 *a*, nelle IFU devono essere presenti ragione sociale e indirizzo del fabbricante in modo da consentirne l'identificazione (Fig. 7.2). Inoltre, in riferimento al punto 13.3 *k*, devono essere riportate le precauzioni che il chirurgo deve prendere (Figg. 7.3, 7.7, 7.11 e 7.12); nel caso riportato si chiede al chirurgo a avere familiarità con la tecnica operatoria, di selezionare accuratamente i pazienti da sottoporre all'impianto e di utilizzare solo componenti le cui confezioni non siano danneggiate o già state aperte (cfr. punto 13.6 *g*).

[19] Punto 7.4: Quando un dispositivo incorpora come parte integrante una sostanza la quale, se utilizzata separatamente, può essere considerata un medicinale [...] e può avere effetti sul corpo umano con un'azione accessoria a quella del dispositivo, occorre verificare la qualità, la sicurezza e l'utilità della sostanza [...].

75.09.030 rev 00

Strada Regina
CH - 6874 Castel San Pietro - Switzerland
Phone : +41 91 696 60 60 Fax +41 91 696 60 66
Info@medacta.ch – www.medacta.com
US toll free phone number : 800-901-7836

Manufactured by:
Medacta International SA
CH-6874 Castel San Pietro - Switzerland

KNEE PROSTHESIS: EVOLIS®

Fig. 7.2. IFU – 1

GENERAL

Before any surgery, the surgeon must be familiar with the sales product literature and operative technique and must carefully read these instructions for use. Patient selection is as important as implant placement or positioning. Overweight patients, or unsuitable functional requirements may generate exceptional stresses and reduce the implant life. The warnings must be heeded, and the instructions for use must be strictly followed.

Fig. 7.3. IFU – 2

Nel punto 13.3 *b*, si richiede di poter identificare il dispositivo e il contenuto della confezione. In Fig. 7.4 si ha la descrizione dei componenti della protesi, specificando anche il materiale di produzione.

Nelle IFU, secondo i punti 13.6 *b* e *e*, devono essere riportate le prestazioni previste (Fig. 7.5) e le informazioni per evitare rischi connessi all'impianto (Fig. 7.6). Nel primo caso viene specificato che gli obiettivi di un artroplastica al ginocchio sono di incrementare la mobilità del paziente e ridurne il dolore sostituendo l'articolazione danneggiata nel caso in cui ci sia una condizione dell'osso tale da consentire l'installazione dei componenti. Le indicazioni d'uso riportate sono quindi:

- dolore e/o disabilità dovute a artriti;
- necrosi del condilo femorale;
- fallimento di un impianto primario.

Tuttavia si raccomanda il chirurgo di non effettuare un impianto in caso di:

- infezione locale o sistemica;
- perdita muscolare, malattie neuromuscolari o deficienza vascolare dell'arto colpito che rendono ingiustificabile l'operazione;
- grave instabilità dovuta alla distruzione dei condili o alla perdita di integrità del legamento laterale.

Si ribadisce infine che disturbi mentali o neuromuscolari possono creare un rischio inaccettabile per il paziente e essere fonte di complicanze post – operatorie. È inoltre responsabilità del chirurgo assicurarsi che il paziente non abbia allergie ai materiali utilizzati.

PRODUCT DESCRIPTION
Total knee prosthesis, comprising individually packaged femur, tibial and patellar component, is designed for tricompartmental replacement of the natural knee joint. The femoral component is made of CoCr , the tibial components consist of a metal baseplate, made of Ti6Al4V, and a liner made of ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE).
The patellar component is made of ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE).
All the auxiliary components of the prosthesis are supplied in single-use individual packages.

Fig. 7.4. IFU – 3

INTENDED USE / INDICATIONS
The Evolis Total Knee System is designed for cemented or cementless use in total knee arthroplasty. It is intended to provide increased patient mobility and reduced pain by replacing the damaged knee joint, if there is evidence of sufficient sound bone to seat and support the components. This knee replacement system is indicated in the following cases:
• Severely painful and/or disabled joint as a result of arthritis, traumatic arthritis, rheumatoid arthritis or polyarthritis
• Avascular necrosis of femoral condyle
• Post traumatic loss of joint configuration
• Primary implantation failure.

Fig. 7.5. IFU – 4

CONTRAINDICATIONS
Total knee replacement is contraindicated in the following cases:
• Progressive local or systemic infection.
• Muscular loss, neuromuscular disease or vascular deficiency of the affected limb, making the operation unjustifiable
• Severe instability secondary to advanced destruction of condylar structures or loss of integrity of the lateral ligament.
Mental or neuromuscular disorders may create an unacceptable risk to the patient and can be a source of postoperative complications. It is the surgeon's responsibility to ensure that the patient has no known allergy to the materials used.

Fig. 7.6. IFU – 5

Tra le IFU devono esserci anche le informazioni atte a verificare se l'installazione del dispositivo è avvenuta correttamente e se l'impianto può funzionare in maniera sicura e adeguata (punto 13.6 *d*). Tra le precauzioni che il chirurgo deve prendere, si impone l'utilizzo dei componenti di prova per confermare la scelta della taglia dei componenti da impiantare e verificare la funzionalità del dispositivo (Fig. 7.7).
Per quanto riguarda l'interazione tra i vari componenti, il punto 13.6 *c* richiede di informare se il dispositivo può o deve essere installato o connesso ad altri dispositivi per funzionare secondo la destinazione prevista. A questo proposito, nelle IFU prese d'esempio (Fig. 7.8) si esorta a non interfacciare né la protesi *Evolis*

con altri dispositivi né i componenti destinati ad essere impiantati permanentemente con quelli di prova. Seguendo il punto 13.3 *i*, viene inoltre indicato di conservare i componenti in PE a (20 ± 3) °C per almeno tre ore prima dell'intervento.

WARNINGS AND PRECAUTIONS
The success of the operation depends on compliance with the operative technique supplied, and the proper use of the instrumentation supplied and specially designed for that range of implants. The trial instrumentation must be used to confirm the choice of sizes and verify the functionality of the joint.

Fig. 7.7. IFU – 6

MEDACTA INTERNATIONAL IMPLANTS
Under no circumstances should a Medacta® International modular implant component be used in combination with a component from another manufacturer, unless otherwise specified by Medacta® International. Only authorized Medacta® combinations should be used. To determine whether these devices have been authorized for use in a proposed combination, please contact your Medacta® sales representative or visit the Medacta® website: www.medacta.com. The components of a knee prosthesis should never be reimplanted. While an implant may appear undamaged, microscopic imperfections may occur and cause implant failure. Always use a trial prosthesis for trial purposes only. Trial prostheses should not be assembled with components intended for permanent placement. Never adapt or alter trial prostheses. PE implants should be stored for at least three hours at 20°C (+/- 3°C) before the operation.

Fig. 7.8. IFU – 7

A completamento dei requisiti richiesti dal punto 13.6 *e*, nella sezione *Risk Factors* (Fig. 7.9) sono elencate le condizioni che possono provocare il fallimento dell'impianto a causa di un carico eccessivo e alterare il corretto fissaggio della protesi. Nel primo caso si trovano obesità, eccessivo lavoro o attività sportiva e dipendenza da alcool e droghe. Il fissaggio viene invece alterato in caso di:

- osteoporosi o insufficiente supporto dell'osso;
- disordini metabolici o altre cause che portano alla graduale perdita di supporto osseo per la protesi;
- presenza nell'arco della vita di infezioni locali o sistemiche;
- deformazioni significative che impediscono il corretto fissaggio o posizionamento della protesi;
- tumori delle strutture ossee di sostegno;
- reazioni allergiche ai materiali della protesi o al cemento per ossa;
- reazione tissutale dovuta alla corrosione o all'usura dell'impianto;
- incapacità funzionale delle altre articolazioni.

RISK FACTORS

The following conditions, individually or together, may cause excessive loading of the affected limb, exposing the patient to greater risk of a knee arthroplasty failure:

- obesity or overweight of the patient
- hard manual work
- intense sporting activity
- high level of activity
- probability of falling
- alcoholism or drug addiction
- other handicaps which could compromise the outcome of the operation.

The following conditions, individually or together, will make fixation of the knee prosthesis challenging:

- advanced osteoporosis or insufficient bone stock
- metabolic disorders or systemic medications leading to gradual loss of bone support for the prosthesis (e.g. diabetes mellitus, treatment by steroids, immunosuppressives, etc.)
- history of disseminated systemic or local infection
- significant deformations preventing correct fixation or placement of the prosthesis
- tumors of the supporting bone structures
- allergic reactions to the prosthesis materials or cement
- tissular reaction to implant corrosion or wear debris
- functional incapacity of the other joints.

Fig. 7.9. IFU – 8

Le IFU devono anche contenere le eventuali informazioni che possono consentire al personale sanitario di informare il paziente sulle controindicazioni e sulle precauzioni da prendere prima, durante e dopo l'intervento. In quest'ottica si mostrano le sezioni *Preoperative Phase* (Fig. 7.10), *Intra – operative* (Fig. 7.15), *Immediate Postoperative* (Fig. 7.16) e *Late Postoperative* (Fig. 7.17).

INSTRUCTIONS FOR USE

PREOPERATIVE PHASE

The surgeon should discuss with the patient all the details of the procedure and prosthesis as well as the impact of any physicial or mental limitations that the patient may already have. The discussion should consider the limitations of the procedure and the constraints imposed by the selected implant. The factors which could limit the performance and stability of the implant, e.g. level of activity, patient's weight, should be set out to improve the patient's chances to avoid complications. The necessity to follow the postoperative instructions given by the surgeon should be fully understood by the patient. A stock of sterile implants of suitable sizes should be available and checked before surgery.

The prerequisites for total knee replacement include:

- osteoarthritic damage to the femorotibial and/or femoropatellar surface
- stability of lateral ligaments, or possible ligaments repair
- integrity of the quadriceps and popliteal tendon
- natural patella capable of accepting the patellar component, if need be.

Fig. 7.10. IFU – 9

HANDLING

To avoid scratching or damaging the implants, the implants should be handled with the utmost care by qualified personnel and in an environment where conditions of hygiene are controlled. The implants should be kept in their undamaged packages until needed for use. Do not use implants from opened packages, that are damaged, or that are beyond their expiration date.

Fig. 7.11. IFU – 10

SURGICAL TECHNIQUE
The surgeon should be fully familiar with the surgical technique. Supplementary information about the surgical techniques and products are available on request. Careful preoperative planning, documented by X-rays, is essential. X-ray templates are available for most implants.

Fig. 7.12. IFU – 11

Inoltre, in ottemperanza al punto 13.6 *f*, si invita il chirurgo ad effettuare periodicamente, nel post – operatorio, controlli mediante raggi X in modo da valutare eventuali mobilizzazioni dell'impianto (Fig. 7.13).

Gli effetti collaterali, la cui informazione è prescritta al punto 13.6 *b*, sono riportati nella sezione *Adverse Effects and Complications* di Fig. 7.14 e comprendono:

- mobilizzazione della protesi;
- subsidenza tibiale, piegamento, rottura e deformazione dei componenti;
- usura di uno o più componenti;
- infezioni;
- dolore, lussazione, riduzione della mobilità e ipoplasia di un arto;
- frattura di tibia o femore;
- disordini cardiovascolari o malattie trombo – emboliche;
- reazioni tissutali e osteolisi;
- allergia;
- miositi ossificanti.

POSTOPERATIVE CARE AND FOLLOW-UP
The surgeon should caution the patient to control their level of activity and avoid excessive loads on the replaced joint, and make them aware of the precautions to be taken with regards to exercise, treatments and limitations on activities, as well as avoiding exposure to magnetic fields. Periodic follow-up and X-rays are recommended to make comparisons with the immediate postoperative condition and identify implant displacement, loosening, etc. Excessive physical activity, and operated limb traumas may cause early failure of the arthroplasty through implant displacement, fracture and/or wear. If the case occurs, it is necessary to place the patient under supervision, evaluate the possible progression of the deterioration, and weigh the benefit of early revision.

Fig. 7.13. IFU – 12

ADVERSE EFFECTS AND COMPLICATIONS

GENERAL

- Prosthesis dislocation, often related to the above-mentioned risk factors.
- Early or late loosening, tibial subsidence, bending, fissure fracture, fracture, deformation or wear of one or more of the prosthetic components, often related to the above-mentioned risk factors. Loosening can also occur as a result of an incorrect fixation or positioning of the components.
- Early or late infection which may require removal of the implant followed by arthrodesis.
- Pain, dislocation, subluxation, flexion contracture, mobility reduction, leg shortening or lengthening, resulting form improper positioning, loosening or wear of the components.
- Excessive wear of the polyethylene component due to damage to the femoral component, loose cement or bone fragments and/or high levels of activity or weight.
- Fracture of the tibia or femur. Intra-operative fractures are usually associated with revision surgery, severe deformations and /or osteoporosis. Postoperative fractures are generally fatigue fractures. They may result from cortex defects, multiple pin holes, former screw holes, misdirected reaming and/or uneven distribution of bone cement.
- Cardiovascular disorders and thromboembolic diseases, including thrombosis, embolism, and myocardial infarction.
- Tissular reactions, osteolysis and/or implant loosening caused by metal corrosion, allergy, wear debris, or loose cement particles.
- Myositis ossificans, especially in osteoarthritic males having a limited range of motion before the operation and/or a previous myositis. The incidence of myositis ossificans increases with pas surgical history and in case of infection.

Fig. 7.14. IFU – 13

INTRA-OPERATIVE

Under no circumstances should the components come into contact with hard objects. Before use, each component must be visually inspected for imperfections. Special surgical instruments are required for knee surgery. It is important to review the use and handling of this instruments based on the surgical technique. The alignment and cutting templates must be inspected visually before operation. Distorted or damaged instruments may result in improper positioning of the prosthesis and arthroplasty failure. Careful cleaning and correct preparation of the bone surfaces are essential for the fixation of the prosthesis. Bone resection must be kept minimal. Excessive bone resection or excessive use of pins to secure the instruments may induce mechanical problems and bone resorption resulting in failure of the surgery. When preparing the bone surfaces and placing the components, it is necessary to check the components for correct alignment. Before closing the wound, the surgical site must be cleaned free of bone particles, residual cement and any foreign particles that may cause excessive wear. The range of motion must be carefully checked and corrected, if necessary, to avoid incorrect seating, instability or encroachment.

Fig. 7.15. IFU – 14

IMMEDIATE POSTOPERATIVE

- Cardiovascular disorders, including vein thrombosis, embolism, and myocardial infarction.
- Hematoma and/or delayed healing.
- Pneumonia and/or atelectasis.
- Subluxation or dislocation.
- Uncontrolled varus or valgus.

Fig. 7.16. IFU – 15

LATE POSTOPERATIVE

- Poor range of motion due to incorrect selection or positioning
- Aggravation of the problems with the knee and ankle of the ipsilateral or contralateral limb caused by difference in leg length, femur displacement and/or muscular deficiency.
- Fracture of the patella resulting from excessive stress or intraoperative weakening.
- Bone resorption which may damage the fixation or result in implant loosening.
- Periarticular calcification or ossification which may reduce mobility and the articular range of motion, and or encroachment.
- Traumatic arthritis of the ipsilateral knee, due to the position of the limb during the operation.
- Subluxation or dislocation.

The incidence and severity of the complications related to total knee replacement are usually higher with revision surgery than with primary surgery. During revision surgery, there is an increased risk of longer operative times, blood losses and higher incidence of infection, embolism and hematoma.

Fig. 7.17. IFU – 16

Nella sezione *Packaging*, in concordanza con i punti 13.3 *f* e *m*, si dichiara che tutti i componenti della protesi sono monouso e che i metodi di sterilizzazione sono indicati sull'etichetta che accompagna ciascun componente. Viene quindi ribadito di non usare componenti la cui confezione sia danneggiata. Infine, nella sezione *Instruments*, si informa che lo strumentario è fornito non – sterile e che quindi deve essere pulito e decontaminato mediante tecniche appropriate prima dell'uso.
A completare le richieste del punto 13.3 *i*, si informa che le confezioni devono essere conservate il luoghi freschi e asciutti, lontano da fonti di luce (Fig. 7.20).
Infine, in conformità con il punto 13.2[20], si descrivono i simboli presenti nelle etichette che accompagnano il dispositivo (Fig. 7.21).

PACKAGING

All the implant components of the total knee prosthesis are supplied in single-use individual packages. For components delivered sterile, the sterilization method is indicated on the label. The expiration date and package integrity must be checked to ensure that sterility of the contents has not been compromised. If the package is damaged, do not use the component. Do not resterilize.

Fig. 7.18. IFU – 17

INSTRUMENTS

Instruments are supplied non-sterile and must be cleaned and sterilized prior to use. Recommended cleaning, decontamination and sterilization instructions are provided on www.medacta.com

Fig. 7.19. IFU – 18

[20] Punto 13.2: Se del caso, le informazioni vanno fornite sotto forma di simboli. I simboli e i colori di identificazione utilizzati devono essere conformi alle norme armonizzate. Se in questo settore non esistono norme, i simboli e i colori sono descritti nella documentazione che accompagna il dispositivo.

STORAGE

The packages must be stored in a cool, dry place, away from light.

Fig. 7.20. IFU – 19

SYMBOLS

Do not reuse

Caution, read the accompanying documents

Do not expose to sunlight

Store in a dry place

Use by

Lot number

Trade name

Sterilized with ethylene oxide

Sterilized by irradiation

Fig. 7.21. IFU – 20

7.4 Tecnica chirurgica

La definizione della tecnica chirurgica è un elemento fondamentale della progettazione di una protesi in quanto rappresenta il punto di contatto di maggiore rilevanza tra il chirurgo e l'ingegnere, infatti maggiore è il dettaglio della tecnica chirurgica maggiore sarà il successo del dispositivo. Inoltre, tra tutti gli impianti, la protesi di ginocchio è quella che prevede uno strumentario più importante, sia come numero di pezzi, sia come ingombro e gestione degli stessi.

Il documento che riporta la tecnica operatoria ha valenza fondamentale per il chirurgo che deve effettuare l'impianto, non solo perché sono descritte le varie fasi che portano all'inserimento della protesi nel paziente (fasi che comunque ci si aspetta che un chirurgo specialista in ortopedia conosca), ma anche perché, grazie all'aiuto delle immagini, è possibile comprendere a pieno il corretto utilizzo dello strumentario. A questo scopo, la tecnica operatoria sarà descritta con l'aiuto delle immagini presenti sulla brochure dello strumentario per artroplastica totale di ginocchio *Premier* di Biomet.

Innanzitutto è possibile suddividere l'atto chirurgico in diverse fasi:

1. planning preoperatorio;

2. scelta dell'approccio;
3. resezione iniziale del femore;
4. dimensionamento del componente femorale;
5. resezione finale del femore;
6. resezione tibiale;
7. dimensionamento del componente tibiale;
8. inserimento componenti.

Nella pianificazione preoperatoria, al fine di valutare le condizioni della massa ossea di supporto e la potenziale instabilità dei legamenti, si raccomanda una radiografia che comprenda tutto l'arto inferiore. È buona norma determinare gli assi anatomico e meccanico del femore, assicurando che la resezione della porzione distale del femore sia perpendicolare all'asse meccanico.

In base all'incisione iniziale della pelle, esistono tre tipologie di approccio all'intervento:

- mediale – parapatellare mini – invasiva;
- medio – vasto;
- sub – vasto.

Il primo approccio è quello che si utilizza normalmente in quanto può essere esteso o convertito in una delle altre due tipologie. L'incisione parte dallo spigolo prossimale mediale della rotula e si estende fino all'inserzione del tendine rotuleo. La seconda e la terza tipologia sono simili alla prima, ma l'incisione prosegue, nel caso del medio – vasto, obliquamente nella direzione delle fibre del muscolo vasto obliquo mediale (VMO), mentre nel sub – vasto prosegue seguendo il bordo del VMO.

Nella resezione iniziale del femore con un trapano si penetra il canale midollare del femore per posizionare lo strumentario che permette sia di selezionare lo spessore della resezione e l'angolo di varo/valgo, sia di inserire la lama per effettuare la prima resezione.

Successivamente si procede con il dimensionamento del componente femorale e si inserisce il "blocco di taglio femorale" necessario per la resezione finale del femore che prevede la creazione di smussi anteriori e posteriori mediante una lama opportunamente inserita nel "blocco di taglio femorale".
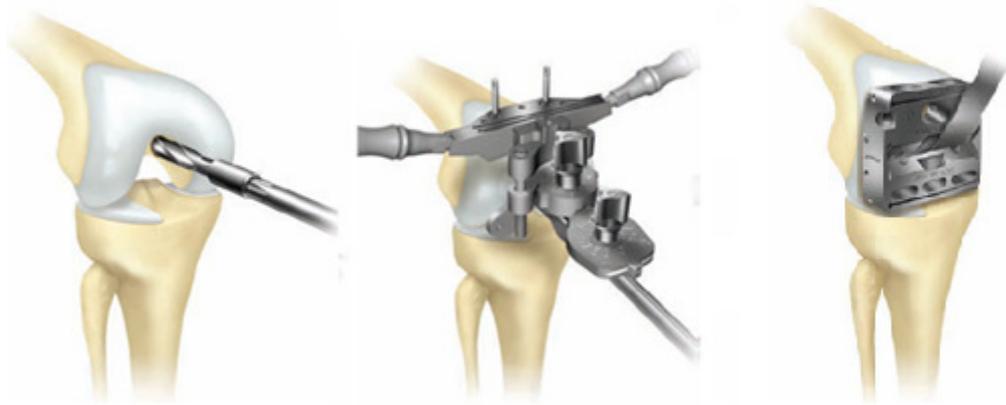
Fig. 7.22. Fasi precedenti alla resezione femorale

La resezione tibiale può avvenire in due diverse modalità: extra e intramidollare. Nel primo caso si utilizza uno strumentario, bloccato alla caviglia, in grado di regolare la pendenza e l'angolo di varo/valgo del "blocco di taglio tibiale", dove si inserirà la lama per la resezione vera e propria.

Fig. 7.23. Resezione tibiale:approccio extramidollare

Nel secondo caso si crea un foro al centro del plateau della tibia, in corrispondenza dell'inserzione del legamento crociato anteriore e si inserisce uno strumento regolabile in grado di determinare inclinazione e angoli della resezione.

Fig. 7.24. Resezione tibiale:approccio intramidollare

Dopo aver scelto la dimensione del piatto tibiale che meglio si adatta al soggetto, si valuta l'allineamento e la rotazione con un'asta extra midollare ed si indica la corretta posizione mediante elettrocauterizzazione. Di seguito si crea il foro per il fittone e si inserisce il componente tibiale di prova.
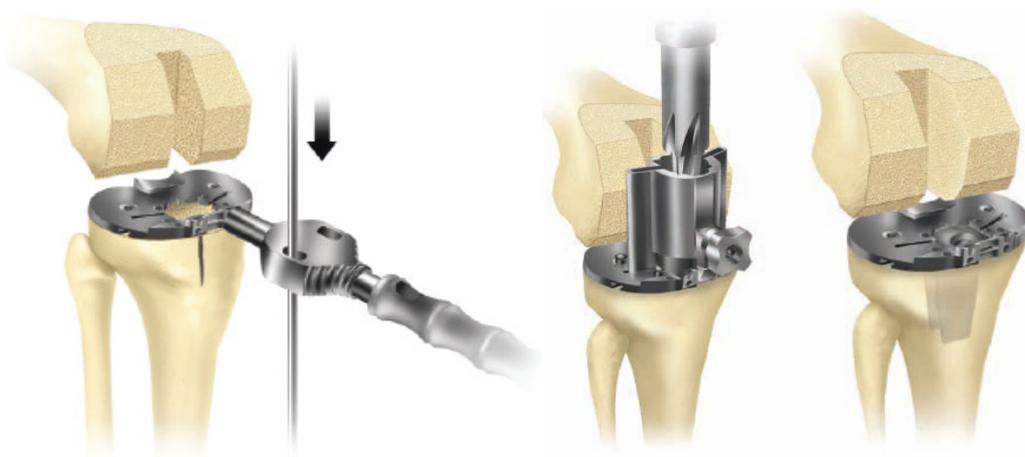
Fig. 7.25. Dimensione del componente tibiale: posizionamento piatto, creazione foro per il fittone e inserimento componente tibiale di prova

Infine si completa l'inserimento dei componenti di prova posizionando quello femorale e si sceglie un inserto tibiale con spessore adeguato. Quindi si valuta il range of motion e la stabilità dell'articolazione, si rimuovono i componenti di prova. E, dopo aver preparato e distribuito il cemento per ossa, si inserisce il componente tibiale con l'aiuto di un martello. Con il piatto tibiale ben fissato, è

possibile reinserire l'inserto di prova per confermare la stabilità dell'articolazione. Si posiziona quindi il componente femorale ed inserendolo manualmente. Si rimuovono eventuali porzioni di cemento in eccesso e si posiziona l'inserto corretto sul piatto tibiale e spingendolo posteriormente con le dita.

Fig. 7.26. Inserimento componente tibiale e configurazione finale di un ginocchio protesizzato

Conclusioni

Capitolo 8
Conclusioni e Sviluppi futuri

8.1 Conclusioni

L'obiettivo di questo lavoro è stato seguire le fasi di progettazione di una nuova protesi di ginocchio: dalla stesura delle specifiche di progetto alla creazione della documentazione necessaria per immettere il dispositivo sul mercato passando per una analisi economica atta a determinare la fattibilità del progetto. Le varie fasi hanno toccato gli aspetti più diversificati del processo progettuale creando la necessità di alternare una visione globale ad una più puntuale e settoriale del progetto. Infatti in un processo di sviluppo di un nuovo prodotto si ha la necessità di interfacciare fasi di tipo intellettuale, con altre di tipo organizzativo piuttosto che tecnico. Questa caratteristica è rispecchiata, ad esempio, nella scelta dei processi produttivi e nell'ottimizzazione dei costi, dove sia l'ambito economico sia quello tecnico trovano un punto di incontro.

In questo capitolo si propone un'analisi critica della varie fasi affrontate, andando ad individuare i punti di forza, le lacune e i punti nevralgici di ciascuna.

L'obiettivo aziendale era la messa in produzione di una protesi totale di ginocchio per impianto primario. Quindi la prima fase è stata un'analisi di mercato su questo tipo di dispositivi valutando quali sono le protesi attualmente disponibili sia sullo scenario internazionale sia su quello italiano con l'obiettivo di non andare a progettare un dispositivo inadatto alle esigenze del mercato e dei suoi fruitori. Per contro, nonostante l'ambito altamente professionalizzato, questa analisi si è dimostrata lacunosa e di insufficiente completezza, in quanto la maggior parte dei produttori presenta i dispositivi in un'ottica commerciale senza proporre analisi quantitative o comparative con gli altri dispositivi in commercio, probabilmente a causa di limiti di carattere regolamentare. Di conseguenza sono stati identificati due mezzi di confronto tra le protesi di ginocchio presenti sul mercato: i registri nazionali di artroplastica e i report presenti nel database MAUDE, tramite i quali è

stato possibile avere informazioni riguardanti il numero e le cause di impianto e fallimento, le correlazioni tra cause di impianto, tipologia di paziente e prestazioni delle protesi, i risultati di follow up a breve e medio termine e talvolta anche di ulteriori indicatori specifici di carattere economico, gestionale e amministrativo relativi alle strutture ospedaliere. Da questa analisi si è notato come tra i primi dispositivi più impiantati ci siano sempre i medesimi modelli. Questo anche perché più alto è il numero di interventi effettuati dal chirurgo e dall'ospedale, migliori sono gli esiti e minore la probabilità di complicanze.

A questo punto, si è arrivati ad un ristretto ventaglio di dispositivi tra i quali cercare le caratteristiche che saranno da spunto per le specifiche di progetto. Infatti prima di redigere le effettive specifiche di progetto, è stata portata avanti un'analisi dei più recenti articoli scientifici in materia di protesi totale di ginocchio, in modo da supportare le scelte fatte con considerazioni di carattere scientifico e non solo commerciale.

Il passo successivo è stato quello di realizzare i disegni dei vari componenti. Per questa fase si è optato per un approccio di Reverse Engineering ricostruendo la geometria di una protesi già disponibile sul mercato. Questa scelta ha avuto due risvolti non indifferenti: da un lato si sono sicuramente ridotte le tempistiche di creazione del dispositivo, da un altro, data la complessa geometria del componente femorale non è stato possibile apportare modifiche sostanziali alla "protesi madre". La prima conseguenza è sicuramente positiva, infatti oggi lo sviluppo di un nuovo prodotto è un processo lungo caratterizzato in genere da un elevato *time – to – market* che in molti casi comporta un elevato rischio di impresa, una possibile obsolescenza precoce, e un elevato prezzo alla vendita con rischio di bassa competitività. Inoltre la crescente competizione a livello mondiale unita all'esigenza di produrre beni d'alta qualità a basso costo, impongono alle aziende di presentare prodotti pronti a soddisfare le esigenze del mercato nel minor tempo possibile. Il secondo effetto dell'approccio scelto ha generato un *feedback* del processo progettuale portando alla correzione delle specifiche di progetto iniziali focalizzando l'attenzione solo verso una protesi adatta ad un impianto che mantenga la funzionalità del legamento crociato, tralasciando lo sviluppo di un dispositivo stabilizzato. La presenza di *feedback* in un processo è una delle fattori

che rendono complessa la progettazione di un dispositivo. Tuttavia queste correzioni consentono miglioramenti continui della qualità dei prodotti e dei processi produttivi, ma soprattutto controlli e confronti continui con le fasi precedenti, consentono di mantenere una certa concretezza senza correre il rischio di sprecare tempo e risorse.

Una volta creati i disegni si è pianificato il processo produttivo tenendo conto sia delle lavorazioni meccaniche e delle finiture superficiali necessarie all'ottimizzazione della compatibilità biomeccanica del dispositivo sia agli aspetti economici e di gestione. Per questo motivo, sono state consultate diverse figure professionali appartenenti sia a un ambito industriale generico sia al più specifico settore del *medical device*. Il processo produttivo in sé, non presenta alcuna caratteristica di innovazione, in quanto le modalità di formatura, le lavorazioni meccaniche e le finiture superficiali scelte, sono le stesse utilizzate per la maggior parte dei dispositivi presenti in commercio. Diversamente, è risultata di particolare interesse l'analisi economica e la conseguente ottimizzazione dei costi di produzione.

E' risaputo che l'aspetto economico rappresenta, insieme alla capacità tecnologica, il problema principale alla realizzazione di un'idea progettuale, pertanto occupa una parte rilevante nel presente lavoro. Questo progetto si fonda quindi anche su determinate premesse valoriali e su obiettivi costruiti in base ad un'analisi dei bisogni e delle potenzialità dell'azienda, il tutto nel tentativo di valorizzare le risorse imprenditoriali e le loro qualità specifiche. Infatti, i dati raccolti per l'analisi economica, le stime di produzione e di vendita sono relativi ad un impresa medio – piccola operante a livello nazionale, o al più, europeo che quindi deve rivolgersi a fornitori esterni per approvvigionamento delle materie prime, fusione dei pezzi, lavorazioni meccaniche, finiture superficiali, confezionamento e sterilizzazione. I risultati ottenuti mediante l'ottimizzazione dei costi, agendo sulla dimensione del lotto di produzione, che influenza i costi di produzione e di magazzino, e sul numero dei clienti, che incide nella gestione dello strumentario, sono in linea con quelli effettivamente affrontati da un'azienda della tipologia ipotizzata. Questo rende quindi fattibile la produzione della protesi a costi comparabili con le aziende concorrenti già presenti sul mercato.

Un punto nevralgico di questa fase è invece dovuto al fatto che si è entrati nel merito dei soli costi industriali, evitando di analizzare i costi relativi a distribuzione, trasporto, personale dedicato, vendita, etc…

Appurata la fattibilità economica del progetto, nell'ultima fase di progettazione sono state analizzate le norme vigenti per soddisfare i requisiti essenziali e rendere il dispositivo commercializzabile. Innanzitutto è stata condotta un'analisi dei rischi seguendo la norma ISO 14971, seguita da un calcolo del rischio residuo, per comprendere quali siano le misure più opportune da adottare per portare ad un livello accettabile i rischi che non possono essere eliminati. Alla luce dell'analisi è emersa la necessità di fornire insieme al dispositivo anche tutte le informazioni necessarie per garantirne un utilizzo appropriato e sicuro, tenendo conto della formazione e delle conoscenze degli utilizzatori. A questo proposito si è entrati nel merito delle sezioni dell'Allegato I della direttiva 2007/47/CE inerenti all'etichettatura e alle istruzioni per l'uso, con l'obiettivo di redigere una corretta documentazione a corredo del dispositivo. Oltre alla documentazione "standard", nonostante il dispositivo debba essere maneggiato da personale specializzato e la procedura di impianto sia grosso modo analoga a tutte le protesi di ginocchio totali, per ridurre ulteriormente il rischio residuo legato agli errori umani e di procedura, si è deciso di fornire anche la tecnica chirurgica, elemento fondamentale della progettazione di una protesi in quanto rappresenta il punto di contatto di maggiore rilevanza tra il chirurgo e l'ingegnere, infatti maggiore è il dettaglio della tecnica chirurgica maggiore sarà il successo del dispositivo.

Dall'analisi dei rischi è inoltre emerso che prima della produzione in serie del dispositivo è necessaria almeno un'altra fase di verifica dei requisiti meccanici non effettuata in questo lavoro.

8.2 Sviluppi futuri

Come anticipato, questo lavoro non è esaustivo di tutte le fasi relative al progetto di una protesi di ginocchio, infatti, come apparso dall'analisi dei rischi, è necessario produrre una "serie zero" per l'esecuzione di test meccanici necessari per ottenere la conformità e quindi la possibilità di immettere il dispositivo sul mercato. Entrando nel dettaglio, per quanto riguarda il fallimento dell'impianto per usura o

fatica, è necessario effettuare verifiche progettuali a norma (ISO 21536:2007 per i requisiti specifici di una protesi totale di ginocchio, ISO 14243 – 1, 2, 3:2002 per l'usura e ISO 14879 – 1:2000 per la fatica del componente tibiale). Tuttavia prima di iniziare questo tipo di verifiche, sarebbe opportuno effettuare simulazioni dei test mediante analisi ad elementi finiti.

Oltre a questo, con l'impiego di tempi, mezzi e risorse più adeguate, si potrebbe progettare una variante che preveda l'impianto in caso di rimozione del legamento crociato, sia per avere una gamma completa di dispositivi sia per realizzare le specifiche progettuali ideate all'inizio. Un ulteriore sviluppo potrebbe orientarsi nell'ottica di creare uno strumentario *ad hoc*, disegnato per limitare ulteriormente le possibilità di errore in fase di impianto della protesi.

Inoltre, molti produttori stanno personalizzando sempre più i dispositivi prodotti, differenziando le protesi in base al sesso del paziente, ma anche in base alla sua età e alle sue abitudini di vita, creando linee studiate appositamente per il sesso femminile e dispositivi *hi – flex* che permettono flessioni molto simili a quelle fisiologiche.

B i b l i o g r a f i a

[1] Allepuz A, Martínez O, Serra-Sutton V, Espallargues M. **Arthoplasty Register of Catalonia** (RACat): Structure and operation. Barcelona: Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research. Catalan Health Service. Department of Health. Autonomous Government of Catalonia; 2008.

[2] Austin MS, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH. **Knee failure mechanisms after total knee arthroplasty**. Techniques in Knee Surgery 3(1):55–59, 2004.

[3] Australian Orthopaedic Association. **National Joint Replacement Registry**. Annual Report. Adelaide:AOA; 2008.

[4] Berend ME, Davis PJ, Ritter MA, Keating EM, Faris PM, Meding JB, Malinzak RA. **"Thicker" polyethylene bearings are associated with higher failure rates in primary total knee arthroplasty**. J Arthroplasty. 2010 Sep;25(6 Suppl):17-20.

[5] Berend ME, Ritter MA, Hyldahl HC, Meding JB, Redelman R. **Implant migration and failure in total knee arthroplasty is related to body mass index and tibial component size**. J Arthroplasty. 2008 Sep;23(6 Suppl 1):104-9.

[6] Cabitza P, Daolio PA. **Ortopedia, testo atlante**. Cortina Raffaello. 1989.

[7] Canadian Institute for Health Information, Hip and Knee Replacements in Canada – **Canadian Joint Replacement Registry** (CJRR) 2008–2009 Annual Report (Ottawa, Ont.: CIHI, 2009).

[8] Cerbo M, Fella D, Jefferson T, Migliore A, Paone S, Perrini MR, Velardi L – Agenas - Report di HTA – **Le protesi per la sostituzione primaria totale del ginocchio in Italia**. Roma, Luglio 2009.

[9] Clayton RA, Amin AK, Gaston MS, Brenkel IJ. **Five-year results of the Sigma total knee arthroplasty**. Knee. 2006 Oct;13(5):359-64.

[10] Cossetto DJ, Gouda AD. **Uncemented tibial fixation total knee arthroplasty**. J Arthroplasty. 2011 Jan;26(1):41-4.

[11] Costa L, Bracco P, Brach del Prever EM, Luda MP. **Oxidation and stabilization of orthopedic UHMWPE**. In: UHMWPE per artroprotesi: passato, presente e future. Torino, 19/09/2003.

[12] Dalury DF, Gonzales RA, Adams MJ, Gruen TA, Trier K. **Midterm results with the PFC Sigma total knee arthroplasty system**. J Arthroplasty. 2008 Feb;23(2):175-81.

[13] Den Ortopædkirurgiske Fællesdatabase. **Danish Knee Arthroplasty Register** – Annual Report 2010. Aarhus, Denmark.

[14] Dept. of Orthopedics, Lund University Hospital. **The Swedish Knee Arthroplasty Register**. Annual Report 2010.

[15] Engh GA, Zimmerman RL, Parks NL, Engh CA. **Analysis of wear in retrieved mobile and fixed bearing knee inserts**. J Arthroplasty. 2009 Sep;24(6 Suppl):28-32.

[16] Escamilla RF. **Knee biomechanics of the dynamic squat exercise**. Med. Sci. Sports Exerc., Vol. 33, No. 1, 2001, pp. 127–141.

[17] Freeman MA, Pinskerova V. **The movement of the normal tibio-femoral joint**. J Biomech. 2005 Feb;38(2):197-208.

[18] Gabrielli F. **Tecnologia meccanica.** Pitagora. 2005.

[19] Gao F, Henricson A, Nilsson KG. **Cemented versus uncemented fixation of the femoral component of the NexGen CR total knee replacement in patients younger than 60 years: a prospective randomised controlled RSA study**. Knee. 2009 Jun;16(3):200-6.

[20] Garling EH, Kaptein BL, Nelissen RG, Valstar ER. **Limited rotation of the mobile-bearing in a rotating platform total knee prosthesis**. J Biomech. 2007;40 Suppl 1:S25-30.

[21] Geiger F, Mau H, Krüger M, Thomsen M. **Comparison of a new mobile-bearing total knee prosthesis with a fixed-bearing prosthesis: a matched pair analysis**. Arch Orthop Trauma Surg. 2008 Mar;128(3):285-91.

[22] George M, Rowlands D, Kastle B. **Che cos'è la lean six sigma?** Pitagora. 2005.

[23] Gibson I. **Advanced manufacturing technology for medical applications. Reverse engineering, software conversion and rapid prototyping**. John Wiley & Sons, ltd. 2005.

[24] Giusti F, Santochi M. **Tecnologia meccanica e studi di fabbricazione**. Ambrosiana. 1992.

[25] Hamai S, Miura H, Higaki H, Shimoto T, Nakanishi Y, Iwamoto Y. **Kinematic analysis of mobile-bearing total knee arthroplasty using a 6-DOF knee simulator**. J Orthop Sci. 2008 Nov;13(6):543-9.

[26] Harato K, Bourne RB, Victor J, Snyder M, Hart J, Ries MD. **Midterm comparison of posterior cruciate-retaining versus -substituting total knee arthroplasty using the Genesis II prosthesis. A multicenter prospective randomized clinical trial**. Knee. 2008 Jun;15(3):217-21.

[27] Hardeman F, Vandenneucker H, Van Lauwe J, Bellemans J. **Cementless total knee arthroplasty with Profix: a 8- to 10-year follow-up study**. Knee. 2006 Dec;13(6):419-21.

[28] Heesterbeek P, Keijsers N, Jacobs W, Verdonschot N, Wymenga A. **Posterior cruciate ligament recruitment affects antero-posterior translation during flexion gap distraction in total knee replacement. An intraoperative study involving 50 patients**. Acta Orthop. 2010 Aug;81(4):471-7.

[29] Helse Bergen HF, Department of Orthopaedic Surgery Haukeland University Hospital. **Centre of excellence of joint replacements: the Norwegian Arthroplasty Register, the Norwegian Cruciate Ligament Register, the Norwegian Hip Fracture Register**. Report 2009.

[30] Higuchi H, Hatayama K, Shimizu M, Kobayashi A, Kobayashi T, Takagishi K. **Relationship between joint gap difference and range of motion in total knee arthroplasty: a prospective randomised study between different platforms**. Int Orthop. 2009 Aug;33(4):997-1000.

[31] Information Services Division, NHS National Services Scotland. Scottish Arthroplasty Project. Annual Report 2010. **A summary of arthroplasty procedures and their outcomes for patients operated on during 2009.**

[32] Juliano C. Università degli Studi di Sassari, Chimica e Tecnologie Farmaceutiche, Impianti dell'industria farmaceutica. **Lez. Sterilizzazione con ossido di etilene**, A.A 2007 – 2008.

[33] Juliano C. Università degli Studi di Sassari, Chimica e Tecnologie Farmaceutiche, Impianti dell'industria farmaceutica. **Lez. Sterilizzazione con radiazioni**, A.A 2007 – 2008.

[34] Kolisek FR, Barnes CL. **Scorpio posterior-stabilized knee system: 5-year clinical and functional results**. J Arthroplasty. 2006 Dec;21(8):1187-92.

[35] Kosel J, Giouroudi I, Scheffer C, Dillon E, Erasmus P. **Anatomical study of the radius and center of curvature of the distal femoral condyle**. J Biomech Eng. 2010 Sep;132(9):091002.

[36] Koskinen E, Paavolainen P, Ylinen P, Eskelinen A, Harilainen A, Sandelin J, Tallroth K, Remes V. **Mid-term results for three contemporary total knee replacement designs - a comparative study of 104 patients with primary osteoarthritis.** Scand J Surg. 2010;99(4):250-5.

[37] Kurtz SM. **The required mechanical properties of hip and knee components**. In: UHMWPE per artroprotesi: passato, presente e future. Torino, 19/09/2003.

[38] Kurtz SM, Muratoglu OK, Evans M, Edidin AA. **Advances in the processing, sterilization, and crosslinking of ultra-high molecular weight polyethylene for total joint arthroplasty.** Biomaterials 1999; 20: 1659-1688.

[39] Luring C, Bathis H, Oczipka F, Trepte C, Lufen H, Perlick L, Grifka J. **Two-year follow-up on joint stability and muscular function comparing rotating versus fixed bearing TKR**. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2006 Jul;14(7):605-11.

[40] Massin P, Dupuy FR, Khlifi H, Fornasieri C, De Polignac T, Schifrine P, Farenq C, Mertl P. **Does hyperflex total knee design improve postoperative active flexion?** Orthop Traumatol Surg Res. 2010 Jun;96(4):376-80.

[41] McCalden RW, MacDonald SJ, Bourne RB, Marr JT. **A randomized controlled trial comparing "high-flex" vs "standard" posterior cruciate substituting polyethylene tibial inserts in total knee arthroplasty**. J Arthroplasty. 2009 Sep;24(6 Suppl):33-8.

[42] Minoda Y, Aihara M, Sakawa A, Fukuoka S, Hayakawa K, Tomita M, Umeda N, Ohzono K. **Comparison between highly cross-linked and conventional polyethylene in total knee arthroplasty**. Knee. 2009 Oct;16(5):348-51.

[43] Nagura T, Matsumoto H, Kiriyama Y, Chaudhari A, Andriacchi TP. **Tibiofemoral joint contact force in deep knee flexion and its consideration in knee osteoarthritis and joint replacement**. J Appl Biomech. 2006 Nov;22(4):305-13.

[44] Napoli E, Tonchia S. **Lean Management. La produzione snella: aumentare il valore, elimianre gli sprechi**. Il sole 24 ore. 2009.

[45] Nečas L, Katina S, Uhlárová J. **Six years of Slovakian Arthroplasty Register**. 11th EFORT Congress Madrid 2010.

[46] New Zealand Orthopaedic Association. **New Zealand Joint Rregistry**. Eleven year report: January 1999 to December 2009.

[47] Nganbe M, Khan U, Louati H, Speirs A, Beaulé PE. **In vitro assessment of strength, fatigue durability, and disassembly of Ti6Al4V and CoCrMo necks in modular total hip replacements**. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2011 Feb 2. doi: 10.1002/jbm.b.31794.

[48] Pietrabissa R. **Biomateriali per protesi e organi artificiali**. Patron. 1996.

[49] Pietrabissa R, Contro R, Migliavacca F, Colombo M, Gastaldi D. **Progettazione di una protesi di ginocchio mediante l'uso di tecniche di ingegneria simultanea**. 2001.

[50] Randelli P, Cabitza P. **La protesi totale di ginocchio a piatto mobile**. G.I.O.T. 2006;32:145-50.

[51] Raja V, Fernandes KJ. **Reverse engineering. An industrial perspective.** Springer. 2008.

[52] Rasella M. **Ricostruzione automatica di profili acquisiti mediante CMM**. Tesi di dottorato di ricerca in tecnologie e sistemi di lavorazione. Politecnico di Milano. 2004.

[53] Ritter MA, Meneghini RM. **Twenty-year survivorship of cementless anatomic graduated component total knee arthroplasty**. J Arthroplasty. 2010 Jun;25(4):507-13.

[54] Rodano R. Politecnico di Milano, Ingegneria Biomedica, Valutazione Funzionale e Riabilitazione Motoria. **Lez. Arto inferiore**, A.A. 2008 – 2009.

[55] Rossi R, Ferro A, Bruzzone M, Bonasia DE, Garzaro G, Castoldi F. **NexGen LPS rotating platform total knee arthroplasty: medium-term results of a prospective study**. Chir Organi Mov. 2009 Sep;93(2):65-70.

[56] Shen FW, McKellop H. **The crosslinked ultra – high molecular weight polyethylene**. In: UHMWPE per artroprotesi: passato, presente e future. Torino, 19/09/2003.

[57] Shi K, Hayashida K, Umeda N, Yamamoto K, Kawai H. **Kinematic comparison between mobile-bearing and fixed bearing inserts in NexGen legacy posterior stabilized flex total knee arthroplasty**. J Arthroplasty. 2008 Feb;23(2):164-9.

[58] Shiramizu K, Vizesi F, Bruce W, Herrmann S, Walsh WR. **Tibiofemoral contact areas and pressures in six high flexion knees.** Int Orthop. 2009 Apr;33(2):403-6.

[59] Snider MG, Macdonald SJ. **The influence of the posterior cruciate ligament and component design on joint line position after primary total knee arthroplasty**. J Arthroplasty. 2009 Oct;24(7):1093-8.

[60] Straw R, Kulkarni S, Attfield S, Wilton TJ. **Posterior cruciate ligament at total knee replacement. Essential, beneficial or a hindrance?** J Bone Joint Surg Br. 2003 Jul;85(5):671-4.

[61] Tamaki M, Tomita T, Watanabe T, Yamazaki T, Yoshikawa H, Sugamoto K. **In vivo kinematic analysis of a high-flexion, posterior-stabilized, mobile-bearing knee prosthesis in deep knee bending motion**. J Arthroplasty. 2009 Sep;24(6):972-8.

[62] Tanzer M, Smith K, Burnett S. **Posterior-stabilized versus cruciate-retaining total knee arthroplasty: balancing the ga**p. J Arthroplasty. 2002 Oct;17(7):813-9.

[63] Tanzi MC. **Fondamenti di bioingegneria chimica: non solo biomateriali**. Pitagora. 2006.

[64] Tarabichi S, Tarabichi Y, Hawari M. **Achieving deep flexion after primary total knee arthroplasty**. J Arthroplasty. 2010 Feb;25(2):219-24.

[65] Thambyah A, Goh JC, De SD. **Contact stresses in the knee joint in deep flexion**. Med Eng Phys. 2005 May;27(4):329-35.

[66] The NJR Centre, Hemel Hempstead. **National Joint Registry for England and Wales**. 7th annual report. 2010.

[67] Tsukamoto R, Williams PA, Shoji H, Hirakawa K, Yamamoto K, Tsukamoto M, Clarke IC. **Wear in molded tibial inserts: knee simulator study of H1900 and GUR1050 polyethylenes**. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2008 May;85(2):314-9.

[68] Villa T. **Biomechanical reliability of knee prostheses**. Tesi di dottorato di ricerca in bioingnegneria. Politecnico di Milano. 2002.

[69] Villa T. Politecnico di Milano, Ingegneria Biomedica, Progettazione di Endoprotesi. **Lez. Protesi di ginocchio**, A.A. 2009 – 2010.

[70] Vogt JC, Saarbach C. **LCS mobile-bearing total knee replacement. A 10-year's follow-up study**. Orthop Traumatol Surg Res. 2009 May;95(3):177-82.

[71] Wang A, Yau SS, Essner A, Herrera L, Manley M, Dumbleton J. **A highly crosslinked UHMWPE for CR and PS total knee arthroplasties**. J Arthroplasty. 2008 Jun;23(4):559-66.

[72] Wang H, Simpson KJ, Chamnongkich S, Kinsey T, Mahoney OM. **Biomechanical influence of TKA designs with varying radii on bilateral TKA patients during sit-to-stand**. Dyn Med. 2008 Aug 13;7:12.

[73] Watanabe T, Tomita T, Fujii M, Hashimoto J, Sugamoto K, Yoshikawa H. **Comparison between mobile-bearing and fixed-bearing knees in bilateral total knee replacements.** Int Orthop. 2005 Jun;29(3):179-81.

[74] Willing R, Kim IY. **Design optimization of a total knee replacement for improved constraint and flexion kinematics**. J Biomech. 2011 Apr 7;44(6):1014-20.

[75] http://www.biomet.com - *Dicembre 2010*

[76] http://www.depuy.com - *Dicembre 2010*

[77] http://global.smith-nephew.com/master/6600.htm - *Dicembre 2010*

[78] http://www.lima.it - *Dicembre 2010*

[79] http://www.medacta.com - *Dicembre 2010*

[80] http://www.permedica.it - *Dicembre 2010*

[81] http://www.striker.com - *Dicembre 2010*

[82] http://www.zimmer.com - *Dicembre 2010*

[83] http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/search.cfm - *Gennaio 2011*

[84] http://www.ancaeginocchio.it/ginocchio/Ginocchio.html - *Aprile 2011*

[85] http://www.fisiokinesiterapia.biz/NewDownload/biomecgino - *Aprile 2011*

[86] http://www.fisioterapiarubiera.com/Anatomia%20e%20biomeccanica%20articolazione%20ginocchio.htm - *Aprile 2011*

[87] http://www.stefano-guidi.com/node/14 - *Giugno 2011*

[88] http://www2.dupont.com/Tyvek/en_US/index.html - *Giugno 2011*

[89] http://www.infezioniospedaliere.it/protocolli.html - *Giugno 2011*

[90] http://www.anatomica.se/Archive/Documents/English/Vanguard%20design%20rationale.pdf - *Luglio 2011*

[91] http://www.medicale.info/dblog/simboli-per-dispositivi-medici/ - *Agosto 2011*

[92] http://www.naspco.com/eto_sterilization_article.htm - *Agosto 2011*

Appendice

Allegato I: Requisiti essenziali

I. REQUISITI GENERALI

1. I dispositivi devono essere progettati e fabbricati in modo che la loro utilizzazione, se avviene alle condizioni e per gli usi previsti, non comprometta lo stato clinico o la sicurezza dei pazienti, né la sicurezza e la salute degli utilizzatori ed eventualmente di terzi, fermo restando che gli eventuali rischi associati all'uso previsto debbono essere di livello accettabile in rapporto ai benefici apportati al paziente e compatibili con un elevato livello di protezione della salute e della sicurezza.

Ciò comporta:

- la riduzione, per quanto possibile, dei rischi di errore nell'utilizzazione determinato dalle caratteristiche ergonomiche del dispositivo e dall'ambiente in cui è previsto che il dispositivo sia usato (progettazione per la sicurezza del paziente), e
- la considerazione del livello della conoscenza tecnica, dell'esperienza, dell'istruzione e della formazione nonché, a seconda dei casi, delle condizioni mediche e fisiche degli utilizzatori cui il dispositivo è destinato (progettazione per utilizzatori comuni, professionisti, disabili o altro).

2. Le soluzioni adottate dal fabbricante per la progettazione e la costruzione dei dispositivi devono attenersi a princïpi di rispetto della sicurezza, tenendo conto dello stato di progresso tecnologico generalmente riconosciuto.

Per la scelta delle soluzioni più opportune il fabbricante deve applicare i seguenti princïpi, nell'ordine indicato:

- eliminare o ridurre i rischi nella misura del possibile (integrazione della sicurezza nella progettazione e nella costruzione del dispositivo);
- se del caso adottare le opportune misure di protezione nei confronti dei rischi che non possono essere eliminati eventualmente mediante segnali di allarme;

- informare gli utilizzatori dei rischi residui dovuti a un qualsiasi difetto delle misure di protezione adottate.

3. I dispositivi devono fornire le prestazioni loro assegnate dal fabbricante ed essere progettati, fabbricati e condizionati in modo tale da poter espletare una o più delle funzioni di cui all'articolo 1, comma 2, lettera a), quali specificate dal fabbricante.

4. Le caratteristiche e le prestazioni descritte ai punti 1, 2 e 3 non devono essere alterate in modo tale da compromettere lo stato clinico e la sicurezza dei pazienti ed eventualmente di terzi durante la durata di vita dei dispositivi indicata dal fabbricante, allorché questi sono sottoposti alle sollecitazioni che possono verificarsi in condizioni normali di utilizzazione.

5. I dispositivi devono essere progettati, fabbricati e imballati in modo tale che le loro caratteristiche e le loro prestazioni, in considerazione dell'utilizzazione prevista, non vengano alterate durante la conservazione ed il trasporto, tenuto conto delle istruzioni e informazioni fornite dal fabbricante.

6. Qualsiasi effetto collaterale o comunque negativo deve costituire un rischio accettabile rispetto alle prestazioni previste.

6-bis. La dimostrazione della conformità con i requisiti essenziali deve comprendere una valutazione clinica a norma dell'allegato X.

II. REQUISITI RELATIVI ALLA PROGETTAZIONE E ALLA COSTRUZIONE

7. *Caratteristiche chimiche, fisiche e biologiche*

7.1. I dispositivi devono essere progettati e fabbricati in modo tale da garantire le caratteristiche e le prestazioni previste alla parte I «Requisiti generali».

Si dovrà considerare con particolare attenzione:

- la scelta dei materiali utilizzati, in particolare da un punto di vista della tossicità ed eventualmente dell'infiammabilità;
- la compatibilità reciproca tra materiali utilizzati e tessuti, cellule biologiche e fluidi corporei tenendo conto della
destinazione del dispositivo
- se del caso, i risultati della ricerca biofisica o modellistica la cui validità sia stata precedentemente dimostrata.

7.2. I dispositivi devono essere progettati, fabbricati e condizionati in modo tale da minimizzare i rischi che presentano i contaminanti e i residui per il personale incaricato del trasporto, della conservazione e della utilizzazione, nonché per i pazienti, in funzione della destinazione del prodotto. Occorre prestare un'attenzione particolare ai tessuti esposti e alla durata e alla frequenza dell'esposizione.

7.3. I dispositivi devono essere progettati e fabbricati in modo tale da poter essere utilizzati con sicurezza con tutti i materiali, sostanze e gas con i quali entrano in contatto, durante la normale utilizzazione o durante la normale manutenzione, se i dispositivi sono destinati a somministrare specialità medicinali, devono essere progettati e fabbricati in modo tale da essere compatibili con le specialità medicinali in questione, conformemente alle disposizioni e restrizioni che disciplinano tali prodotti, e in modo che le loro prestazioni siano mantenute in conformità all'uso a cui sono destinati.

7.4. Quando un dispositivo incorpora come parte integrante una sostanza la quale, se utilizzata separatamente, può essere considerata un medicinale ai sensi dell'articolo 1 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, che recepisce il codice comunitario sui medicinali per uso umano, e può avere effetti sul corpo umano con un'azione accessoria a quella del dispositivo, occorre verificare la qualità, la sicurezza e l'utilità della sostanza, applicando per analogia i metodi previsti dall'allegato I del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219. Nel caso di sostanze di cui al periodo precedente, l'organismo notificato, previa verifica dell'utilità della sostanza come parte del dispositivo medico e tenuto conto della destinazione d'uso del dispositivo, chiede ad una delle autorità competenti designate dagli Stati membri a norma della direttiva 2001/83/CE, recante il codice comunitario sui medicinali per uso umano, o all'Agenzia europea per i medicinali (EMEA), che opera in particolare attraverso il suo comitato in conformità del regolamento (CE) n. 726/2004, che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali, un parere scientifico sulla qualità e sulla sicurezza della sostanza, ivi compreso il profilo clinico rischi/benefici relativo all'incorporazione della sostanza nel dispositivo.

Nell'esprimere il parere, le autorità o l'EMEA tengono conto del processo di fabbricazione e dei dati relativi all'utilità dell'incorporazione della sostanza nel

dispositivo come stabiliti dall'organismo notificato. Quando un dispositivo incorpora, come parte integrante, un derivato del sangue umano, l'organismo notificato, previa verifica dell'utilità della sostanza come parte del dispositivo medico e tenuto conto della destinazione del dispositivo, chiede all'EMEA, che opera in particolare attraverso il suo comitato, un parere scientifico sulla qualità e sulla sicurezza della sostanza, ivi compreso il profilo clinico rischi/benefici dell'incorporazione del derivato del sangue umano nel dispositivo medico. Nell'esprimere il parere, l'EMEA tiene conto del processo di fabbricazione e dei dati relativi all'utilità dell'incorporazione della sostanza nel dispositivo, come stabiliti dall'organismo notificato. Le modifiche apportate a una sostanza accessoria incorporata in un dispositivo, in particolare quelle connesse al processo di fabbricazione, sono comunicate all'organismo notificato, il quale consulta l'autorità per i medicinali competente (cioè quella che ha partecipato alla consultazione iniziale), per confermare il mantenimento della qualità e della sicurezza della sostanza accessoria. L'autorità competente tiene conto dei dati relativi all'utilità dell'incorporazione della sostanza nel dispositivo come stabiliti dall'organismo notificato, al fine di assicurare che le modifiche non hanno alcuna ripercussione negativa sul profilo costi/benefici definito relativo all'inclusione della sostanza nel dispositivo medico.

Allorché la pertinente autorità medica competente (ossia quella che ha partecipato alla consultazione iniziale) ha avuto informazioni sulla sostanza accessoria che potrebbe avere un impatto sul profilo rischi/benefici definito relativo all'inclusione della sostanza nel dispositivo, fornisce all'organismo notificato un parere in cui stabilisce se tale informazione abbia o meno un impatto sul profilo rischi/benefici definito relativo all'aggiunta di tale sostanza nel dispositivo. L'organismo notificato tiene conto del parere scientifico aggiornato riconsiderando la propria valutazione della procedura di valutazione di conformità.

7.5. I dispositivi devono essere progettati e fabbricati in modo tale da ridurre al minimo il rischio posto dalla fuoriuscita di sostanze dal dispositivo. Un'attenzione particolare è riservata alle sostanze cancerogene, mutagene o tossiche per la riproduzione, in conformità dell'allegato I della direttiva 67/548/CEE del Consiglio, del 27 giugno 1967, concernente il ravvicinamento delle disposizioni

legislative, regolamentari e amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura delle sostanze pericolose.

Se parti di un dispositivo, o il dispositivo stesso, destinati a somministrare o a sottrarre medicinali, liquidi corporei o altre sostanze dal corpo, o dispositivi destinati al trasporto e alla conservazione di tali fluidi corporei o sostanze contengono ftalati classificati come cancerogeni, mutageni o tossici per la riproduzione, della categoria 1 o 2, in conformità dell'allegato I alla direttiva 67/548/EEC, deve essere apposta sui dispositivi stessi o sulla confezione unitaria o, se del caso, sulla confezione commerciale un'etichetta che indichi che si tratta di un dispositivo contenente ftalati.

Se fra gli usi cui detti dispositivi sono destinati figurano il trattamento bambini o donne incinte o che allattano, il fabbricante fornisce, nella documentazione tecnica, una giustificazione specifica per l'uso di tali sostanze in rapporto al rispetto dei requisiti essenziali, in particolare del presente punto, nelle istruzioni per l'uso, informazioni sui rischi residui per questi gruppi di pazienti e, se del caso, su misure di precauzione appropriate.

7.6. I dispositivi debbono essere progettati e fabbricati in modo tale da ridurre, nella misura del possibile, i rischi derivanti dall'involontaria penetrazione di sostanze nel dispositivo stesso, tenendo conto di quest'ultimo e delle caratteristiche dell'ambiente in cui se ne prevede l'utilizzazione.

8. *Infezione e contaminazione microbica*

8.1. I dispositivi e i relativi processi di fabbricazione devono essere progettati in modo tale da eliminare o ridurre il più possibile i rischi d'infezione per il paziente, per l'utilizzatore e per i terzi. La progettazione deve consentire un'agevole manipolazione e, se necessario, minimizzare i rischi di contaminazione del dispositivo da parte del paziente o viceversa durante l'utilizzazione.

8.2. I tessuti di origine animale devono provenire da animali sottoposti a controlli veterinari e a sorveglianza adeguati all'uso previsto per i tessuti. Gli organismi notificati conservano le informazioni relative all'origine geografica degli animali. La trasformazione, conservazione, prova e manipolazione di tessuti, cellule e sostanze di origine animale devono essere eseguite in modo da garantire sicurezza ottimale. In particolare si deve provvedere alla sicurezza per quanto riguarda virus

e altri agenti trasmissibili mediante applicazione di metodi convalidati di eliminazione o inattivazione virale nel corso del processo di fabbricazione.

8.3. I dispositivi forniti allo stato sterile devono essere progettati, fabbricati e imballati in una confezione monouso e/o secondo procedure appropriate in modo tale che essi siano sterili al momento dell'immissione sul mercato e che mantengano tale qualità alle condizioni previste di immagazzinamento e di trasporto fino a quando non sia stato aperto o danneggiato l'involucro che ne garantisce la sterilità.

8.4. I dispositivi forniti allo stato sterile devono essere fabbricati e sterilizzati con un metodo convalidato e appropriato.

8.5. I dispostivi, destinati ad essere sterilizzati devono essere fabbricati in condizioni (ad esempio ambientali) adeguatamente controllate.

8.6. I sistemi d'imballaggio per dispositivi non sterili devono essere tali da conservare il prodotto senza deteriorarne il livello di pulizia previsto e, se sono destinati ad essere sterilizzati prima della utilizzazione, da minimizzare i rischi di contaminazione microbica; il sistema di imballaggio deve essere adeguato tenuto conto del metodo di sterilizzazione indicato dal fabbricante.

8.7. L'imballaggio e/o l'etichettatura del dispositivo deve consentire la differenziazione tra prodotti identici o simili venduti sia in forma sterile che non sterile.

9. *Caratteristiche relative alla fabbricazione e all'ambiente*

9.1. Se un dispositivo è destinato ad essere utilizzato insieme ad altri dispositivi o impianti, l'insieme risultante, compreso il sistema di connessione deve essere sicuro e non deve nuocere alle prestazioni previste per i singoli dispositivi. Ogni eventuale restrizione di utilizzazione deve figurare sulla etichetta o nelle istruzioni per l'uso.

9.2. I dispositivi devono essere progettati e fabbricati in modo da eliminare o minimizzare nella misura del possibile:

- i rischi di lesioni causate dalle loro caratteristiche fisiche, compresi il rapporto volume/pressione, dimensioni ed eventualmente le caratteristiche ergonomiche;
- i rischi connessi con condizioni ambientali ragionevolmente prevedibili, in particolare i rischi connessi con i campi magnetici e con le influenze elettriche

esterne, con le scariche elettrostatiche, con la pressione o la temperatura, o con le variazioni di pressione e di accelerazione;
- i rischi d'interferenza reciproca connessi con la presenza simultanea di un altro dispositivo, se questo è normalmente utilizzato in determinate indagini o trattamenti;
- i rischi che possono derivare, laddove la manutenzione o la taratura non siano possibili (come nei dispositivi impiantabili), dall'invecchiamento dei materiali utilizzati o dal deterioramento della precisione di un determinato meccanismo di misura o di controllo.

9.3. I dispositivi devono essere progettati e fabbricati in modo tale da minimizzare, durante la normale utilizzazione prevista e in caso di primo guasto, i rischi di incendio o di esplosione. Si considereranno con particolare attenzione i dispositivi la cui destinazione comporta l'esposizione a sostanze infiammabili o a sostanze che possono favorire un processo di combustione.

10. *Dispositivi con funzione di misura*

10.1. I dispositivi con funzione di misura devono essere progettati e fabbricati in modo tale da fornire una costanza e precisione di misura adeguate, entro appropriati limiti di precisione, tenuto conto della destinazione del dispositivo. Detti limiti sono specificati dal fabbricante.

10.2. La scala di misura, di controllo e di indicazione deve essere progettata sulla base di principi ergonomici tenendo conto della destinazione del dispositivo.

10.3. Le unità di misura dei dispositivi con funzione di misura devono essere espresse in unità legali conformi alle disposizioni della direttiva 80/181/CEE1.

11. *Protezione contro le radiazioni*

11.1. Aspetti generali

11.1.1. I dispositivi sono progettati e fabbricati in modo da ridurre al minimo, compatibilmente con l'obiettivo perseguito, l'esposizione di pazienti, utilizzatori e altre persone alle emissioni di radiazioni, pur non limitando l'applicazione di adeguati livelli indicati a fini terapeutici e diagnostici.

11.2. Radiazioni volute

11.2.1. Qualora i dispositivi siano progettati per emettere radiazioni a livelli pericolosi a scopo sanitario specifico e qualora il relativo beneficio possa essere

considerato preponderante rispetto ai rischi indotti dall'emissione, quest'ultima deve poter essere controllata dall'utilizzatore. Siffatti dispositivi sono progettati e fabbricati al fine di garantire riproducibilità e tolleranze dei parametri variabili pertinenti.

11.2.2. Qualora i dispositivi siano destinati ad emettere radiazioni potenzialmente pericolose, visibili e/o invisibili, essi devono essere dotati, ove possibile, di segnalatori visivi e/o sonori dell'emissione della radiazione.

11.3. Radiazioni fortuite

11.3.1. I dispositivi sono progettati e fabbricati in modo da ridurre al minimo l'esposizione di pazienti, utilizzatori e altre persone all'emissione di radiazioni fortuite, isolate o diffuse.

11.4. Istruzioni

11.4.1. Le istruzioni per l'utilizzazione dei dispositivi che emettono radiazioni devono contenere precise informazioni per quanto concerne le caratteristiche delle radiazioni emesse, i mezzi di protezione del paziente e dell'utilizzatore e i modi per evitare le manipolazioni scorrette ed eliminare i rischi connessi con l'installazione.

11.5. Radiazioni ionizzanti

11.5.1. I dispositivi destinati ad emettere radiazioni ionizzanti devono essere progettati e fabbricati in modo tale che, ove possibile, la quantità, la geometria e la qualità delle radiazioni possano essere modificate e controllate tenendo conto dell'uso previsto.

11.5.2. I dispositivi che emettono radiazioni ionizzanti, destinati alla radiodiagnostica, sono progettati e fabbricati in modo da pervenire ad una qualità dell'immagine e/o dei risultati adeguata agli scopi clinici perseguiti, riducendo al minimo l'esposizione alle radiazioni del paziente e dell'utilizzatore.

11.5.3. I dispositivi che emettono radiazioni ionizzanti, destinati alla radioterapia, devono essere progettati e fabbricati in modo tale da consentire una sorveglianza e in controllo affidabile della dose somministrata, del tipo di fascio e dell'energia e, ove opportuno, della qualità della radiazione.

12. *Requisiti per i dispositivi medici collegati o dotati di una fonte di energia*

12.1. I dispositivi che contengono sistemi elettronici programmabili devono essere progettati in modo tale da garantire la riproducibilità, l'affidabilità e le prestazioni di questi sistemi conformemente all'uso cui sono destinati. In caso di condizione di primo guasto (del sistema) dovranno essere previsti mezzi adeguati per eliminare o ridurre il più possibile i rischi che ne derivano.
12.1-bis. Per i dispositivi che incorporano un software o costituiscono in sé un software medico, il software è convalidato secondo lo stato dell'arte, tenendo conto dei principi del ciclo di vita dello sviluppo, della gestione dei rischi, della validazione e della verifica.
12.2. I dispositivi nei quali è incorporata una fonte di energia interna da cui dipende la sicurezza del paziente, devono essere dotati di mezzi che consentano di determinare lo stato di tale fonte.
12.3. I dispositivi collegati ad una fonte di energia esterna da cui dipende la sicurezza del paziente, devono essere dotati di un sistema di allarme che segnali ogni eventuale guasto di tale fonte.
12.4. I dispositivi che devono sorvegliare uno o più parametri clinici di un paziente devono essere dotati di opportuni sistemi di allarme che segnalino all'utilizzatore eventuali situazioni che possono comportare la morte o un grave peggioramento dello stato di salute del paziente.
12.5. I dispositivi devono essere progettati e fabbricati in modo tale da minimizzare i rischi dovuti alla creazione di campi elettromagnetici che potrebbero incidere sul funzionamento di altri dispositivi o di impianti ubicati nelle consuete zone circostanti.
12.6. Protezione contro i rischi elettrici I dispositivi devono essere progettati e fabbricati in modo tale che i rischi di scariche elettriche accidentali in condizioni normali di uso e in condizioni di primo guasto siano evitati nella misura del possibile, se i dispositivi sono stati installati correttamente.
12.7. Protezione contro i rischi meccanici e termici
12.7.1. I dispositivi devono essere progettati e fabbricati in modo tale da proteggere il paziente e l'utilizzatore contro rischi meccanici causati per esempio dalla resistenza, dalla stabilità e dai pezzi mobili.
12.7.2. I dispositivi devono essere progettati e fabbricati in modo tale che i rischi

risultanti dalle vibrazioni provocate dai dispositivi stessi siano ridotti al minimo, tenuto conto del progresso tecnico e della disponibilità di sistemi di riduzione delle vibrazioni, soprattutto alla fonte, a meno che dette vibrazioni non facciano parte delle prestazioni previste.

12.7.3. I dispositivi devono essere progettati e fabbricati in modo tale che i rischi risultanti dalla loro emissione di rumore siano ridotti al minimo, tenuto conto del progresso tecnico e della disponibilità di mezzi di riduzione delle emissioni sonore, in particolare alla fonte, a meno che le emissioni sonore non facciano parte delle prestazioni previste.

12.7.4. I terminali e i dispositivi di connessione a fonti di energia elettrica, idraulica, pneumatica o gassosa che devono essere maneggiati dall'utilizzatore devono essere progettati e costruiti in modo tale da minimizzare ogni rischio possibile.

12.7.5. Le parti accessibili dei dispositivi (eccettuate le parti o le zone destinate a produrre calore o a raggiungere determinate temperature) e l'ambiente circostante non devono raggiungere temperature che possono costituire un pericolo in condizioni normali di utilizzazione.

12.8. Protezione contro i rischi che possono presentare la somministrazione di energia o di sostanze al paziente

12.8.1. I dispositivi destinati a somministrare al paziente energia o sostanze devono essere progettati e costruiti in modo tale che l'erogazione dell'energia o delle sostanze possa essere fissata e mantenuta con una precisione sufficiente per garantire la sicurezza del paziente e dell'utilizzatore.

12.8.2. Il dispositivo deve essere dotato di mezzi che consentano di impedire e/o segnalare ogni eventuale emissione inadeguata del dispositivo, qualora questa possa comportare un pericolo. I dispositivi devono contenere mezzi adeguati per impedire per quanto possibile l'emissione accidentale, a livelli pericolosi, di energia da una fonte di energia e/o di sostanza.

12.9. Sul dispositivo deve essere chiaramente indicata la funzione dei comandi e degli indicatori luminosi. Qualora le istruzioni necessarie per il funzionamento di un dispositivo o i relativi parametri operativi o di regolazione vengano forniti

mediante un sistema visivo, le informazioni in questione devono essere comprensibili per l'utilizzatore e, se del caso, per il paziente.

13. *Informazioni fornite dal fabbricante*

13.1. Ogni dispositivo è corredato delle necessarie informazioni atte a garantirne un'utilizzazione appropriata e del tutto sicura, tenendo conto della formazione e delle conoscenze dei potenziali utilizzatori, e a consentire l'identificazione del fabbricante.

Le informazioni sono costituite dalle indicazioni riportate sull'etichetta e dalle indicazioni contenute nelle istruzioni per l'uso. Le informazioni necessarie per garantire un'utilizzazione sicura del dispositivo devono figurare, se possibile e opportuno, sul dispositivo stesso e/o sull'imballaggio unitario o, eventualmente, sull'imballaggio commerciale. Se l'imballaggio unitario non è fattibile, le istruzioni devono figurare su un foglio illustrativo che accompagna uno o più dispositivi.

Tutti i dispositivi devono contenere nell'imballaggio le istruzioni per l'uso. In via eccezionale tali istruzioni non sono necessarie per i dispositivi appartenenti alle classi I e IIa, qualora sia possibile garantire una un'utilizzazione sicura senza dette istruzioni.

13.2. Se del caso, le informazioni vanno fornite sotto forma di simboli. I simboli e i colori di identificazione utilizzati devono essere conformi alle norme armonizzate. Se in questo settore non esistono norme, i simboli e i colori sono descritti nella documentazione che accompagna il dispositivo.

13.3. L'etichettatura deve contenere le informazioni seguenti:

a) nome o ragione sociale e indirizzo del fabbricante. Per i dispositivi importati nella Comunità al fine di esservi distribuiti, l'etichettatura o l'imballaggio esterno o le istruzioni per l'uso contengono, inoltre, il nome e l'indirizzo del mandatario qualora il fabbricante non abbia sede nella Comunità;

b) le indicazioni strettamente necessarie per identificare il dispositivo e il contenuto della confezione destinate in special modo agli utilizzatori;

c) se del caso, la parola «STERILE»;

d) se del caso, il numero di codice del lotto preceduto dalla parola «LOTTO» o il numero di serie;

e) se del caso, l'indicazione della data entro cui il dispositivo dovrebbe esser utilizzato, in condizioni di sicurezza, espressa in anno/mese;

f) se del caso, l'indicazione che il dispositivo è monouso. L'indicazione del fabbricante relativa al carattere monouso del dispositivo deve essere coerente in tutta la Comunità;

g) per i dispositivi su misura, l'indicazione «dispositivo su misura»;

h) per i dispositivi destinati ad indagini cliniche, l'indicazione «destinato esclusivamente ad indagini cliniche»;

i) le condizioni specifiche di conservazione e/o di manipolazione;

j) eventuali istruzioni specifiche di utilizzazione;

k) avvertenze e/o precauzioni da prendere;

l) l'anno di fabbricazione per i dispositivi attivi diversi da quelli di cui alla lettera e). Questa indicazione può essere inserita nel numero di lotto o di serie;

m) il metodo di sterilizzazione, se del caso;

n) nel caso di un dispositivo di cui all'articolo 2, comma 2-bis, una menzione indicante che il dispositivo incorpora, come parte integrante, un derivato del sangue umano.

13.4. Se la destinazione prevista di un determinato dispositivo non è immediatamente
chiara per l'utilizzatore, il fabbricante deve indicarlo chiaramente sull'etichetta e nelle istruzioni per l'uso.

13.5. I dispositivi e le parti staccabili devono essere identificati, eventualmente a livello di lotto, e qualora ciò sia ragionevolmente possibile, in modo da permettere di intraprendere eventuali azioni che si rendessero necessarie per identificare rischi potenziali causati dai dispositivi e dalle parti staccabili.

13.6. Le istruzioni per l'uso devono contenere, ove necessario, le informazioni seguenti:

a) le indicazioni previste al punto 13.3, tranne quelle indicate alle lettere d) ed e);

b) le prestazioni previste al punto 3 e gli eventuali effetti collaterali non desiderati;

c) se un dispositivo deve essere installato o connesso ad altri dispositivi o impianti per funzionare secondo la destinazione prevista, le caratteristiche necessarie e

sufficienti per identificare i dispositivi o gli impianti che devono essere utilizzati per ottenere una combinazione sicura;

d) tutte le informazioni che consentono di verificare se un dispositivo è installato correttamente e può funzionare in maniera adeguata e sicura, nonché le informazioni riguardanti la natura e la frequenza delle operazioni di manutenzione e di taratura necessarie per garantire costantemente il buon funzionamento e la sicurezza del dispositivo;

e) se del caso, le informazioni alle quali attenersi per evitare i rischi connessi con l'impianto del dispositivo;

f) le informazioni riguardanti i rischi d'interferenze reciproche dovute alla presenza del dispositivo durante le indagini o trattamenti specifici;

g) le istruzioni necessarie in caso di danneggiamento dell'involucro che garantisce la sterilità del dispositivo e, ove necessario, l'indicazione dei metodi da seguire per sterilizzare nuovamente il dispositivo;

h) se un dispositivo è destinato ad essere riutilizzato, le informazioni relative ai procedimenti appropriati ai fini della riutilizzazione, compresa la pulizia, la disinfezione, l'imballaggio e, ove necessario, il metodo di sterilizzazione se il dispositivo dev'essere risterilizzato, nonché eventuali restrizioni sul numero delle riutilizzazioni possibili.

Qualora vengano forniti dispositivi che devono essere sterilizzati prima dell'uso, le istruzioni relative alla pulizia e alla sterilizzazione devono essere tali, se seguite correttamente, da permettere al dispositivo di essere sempre conforme ai requisiti di cui alla parte I. Se il dispositivo reca l'indicazione che è monouso, le informazioni riguardanti le caratteristiche note e i fattori tecnici di cui il fabbricante è a conoscenza che potrebbero comportare un rischio se il dispositivo dovesse essere riutilizzato. Se, in conformità del punto 13.1, non sono necessarie istruzioni per l'uso, le informazioni devono deve essere messe a disposizione dell'utilizzatore su richiesta;

i) le informazioni necessarie qualora, prima di essere utilizzato, un dispositivo debba essere soggetto ad un trattamento o ad una manipolazione specifica (per esempio sterilizzazione, assemblaggio finale, ecc.);

j) se un dispositivo emette radiazioni a scopo medico, le informazioni necessarie riguardanti la natura, il tipo, l'intensità e la distribuzione delle radiazioni.

Le istruzioni per l'uso devono inoltre contenere le eventuali informazioni che possono consentire al personale sanitario di informare il paziente sulle controindicazioni e sulle precauzioni da prendere. Tali informazioni conterranno in particolare gli elementi seguenti:

k) le precauzioni da prendere in caso di cambiamento delle prestazioni del dispositivo;

l) le precauzioni da prendere durante l'esposizione, in condizioni ambientali ragionevolmente prevedibili, a campi magnetici, ad influenze elettriche esterne, a scariche elettrostatiche, alla pressione o alle variazioni della pressione atmosferica, all'accelerazione, a fonti termiche di combustione, ecc.;

m) le necessarie informazioni riguardanti la specialità o le specialità medicinali che il dispositivo in questione deve somministrare, compresa qualsiasi restrizione alla scelta delle sostanze da somministrare;

n) le precauzioni da prendere qualora un dispositivo presenti un rischio imprevisto specifico connesso con l'eliminazione del dispositivo stesso;

o) le sostanze medicinali o i derivati del sangue umano incorporati nel dispositivo come parte integrante conformemente al punto 7.4;

p) il grado di precisione indicato per i dispositivi di misura;

p-bis) la data di emissione dell'ultima versione delle istruzioni per l'uso.